

10/770,654

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平2-306916

⑬ Int. Cl.<sup>3</sup>A 61 K 31/415  
31/425  
31/44  
31/445

識別記号

ACB  
ABX  
ABS

庁内整理番号

7475-4C  
7475-4C  
7375-4C  
7375-4C※

⑬ 公開 平成2年(1990)12月20日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全71頁)

⑭ 発明の名称 血小板粘着抑制剤

⑮ 特 願 平1-128245

⑯ 出 願 平1(1989)5月22日

⑰ 発 明 者	西	孝	夫	徳島県板野郡北島町太郎八須字外開2番地の28
⑰ 発 明 者	宇	野	哲	之 徳島県板野郡松茂町広島字丸須1-160
⑰ 発 明 者	古	賀	康	雄 徳島県板野郡松茂町笹木野字八上57番地の1
⑰ 発 明 者	朱	吉	男	徳島県徳島市川内町加賀須野463番地の10
⑰ 発 明 者	井	川	武	洋 徳島県徳島市中前川町5丁目10番1号
⑰ 出 願 人	大塚製薬株式会社			東京都千代田区神田司町2丁目9番地
⑰ 代 理 人	弁理士 三枝 英二			外2名

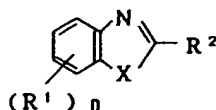
最終頁に続く

明 細 書

発明の名称 血小板粘着抑制剤

特許請求の範囲

① 一般式



[式中Xは、硫黄原子又は基  $\begin{array}{c} \diagup N \diagdown \\ | \\ R^3 \end{array}$  を示す。

( $R^3$  は、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基又はフェニル低級アルキル基を示す。)  $R^1$  は、ハロゲン原子、シアノ基、シアノ置換低級アルコキシ基、置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基、水酸基、ニトロ基、アミノ基、置換基として水酸基を有する低級アルキル基、フェニル

ル環上に置換基として低級アルキル基及び水酸基なる群より選ばれた基を1~3個有することのあるフェニル低級アルキル基、フリル環上にシクロアルキル基を有することのあるフリル低級アルコキシ基、低級アルコシカルボニル低級アルコキシ基、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノチオカルボニルオキシ基、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノカルボニルチオ基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基及び水酸基なる群より選ばれた基を1~3個有することのあるフェニル低級アルコキシ基、ピロリジニル環上に置換基として水酸基を有する低級アルキル基を有することのあるピロリジニル低級アルキル基、置換基としてフェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキル基を有することのあるアミ

ジノ基、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミジノ低級アルコシ基、又は基  $\text{O}-\text{A}-\text{N} < \begin{smallmatrix} \text{R}^4 \\ \text{R}^5 \end{smallmatrix}$  を示す。(Aは低級アルキレン基を示す。mは0又は1を示す。 $\text{R}^4$ 又は $\text{R}^5$ は同一又は異なって水素原子、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキル基、置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アルカノイル基、置換基として水酸基もしくはハロゲン原子を有することのある低級アルキル基、シクロアルキル基又は基

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -(\text{C})-\text{B}-\text{N} < \begin{smallmatrix} \text{R}^6 \\ \text{R}^7 \end{smallmatrix} \end{array}$  ( $\ell$ は0又は1を示す。Bは低級アルキレン基を示す。 $\text{R}^6$ 及び $\text{R}^7$ は同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基を示す。またこの $\text{R}^6$ 及び $\text{R}^7$ は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子を介し又は介することなく、5又は6員の飽和

の複素環を形成してもよい。該複素環上には、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ基が置換していてもよい。)を示す。また $\text{R}^4$ 及び $\text{R}^5$ は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子を介し又は介することなく、5又は6員の飽和又は不飽和の複素環を形成してもよい。該複素環上には、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ基、置換基として水酸基を有する低級アルキル基又は置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノカルボニル基が置換していてもよい。 $n$ は0又は1~2の整数を示す。 $\text{R}^2$ は置換基として低級アルキル基を有することのあるピロリル基、チエニル基、ビリジルチオ低級アルキル基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アルコキシ基、低級アルキル基、水酸基、ハロゲン原子及び基

$-\text{O}-\text{Y}-\text{N} < \begin{smallmatrix} \text{R}^8 \\ \text{R}^9 \end{smallmatrix}$  (Yは低級アルキレン基を示す。 $\text{R}^8$ 及び $\text{R}^9$ は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基又はシクロアルキル基を示す。また $\text{R}^8$ 及び $\text{R}^9$ は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子を介し又は介することなく5又は6員環の飽和の複素環を形成してもよい。)なる群より選ばれた基を1~3個有することのあるフェニル基、又は基  $-\text{N} < \begin{smallmatrix} \text{R}^{10} \\ \text{R}^{11} \end{smallmatrix}$  [ $\text{R}^{10}$ 及び $\text{R}^{11}$ は同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基又はフェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アルキルチオ基及び置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アルキル基なる群から選ばれた基を有することのあるフェニル基を示す。また $\text{R}^{10}$ 及び $\text{R}^{11}$ は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子を介し又は介することなく5又は6員の飽和の複素環を形成してもよい。該複素環上には低級アルキル

基、フェニル低級アルコキシカルボニル基及び基  $\text{N} < \begin{smallmatrix} \text{R}^{12} \\ \text{R}^{13} \end{smallmatrix}$  ( $\text{R}^{12}$ 及び $\text{R}^{13}$ は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基又は低級アルカノイル基を示す。また $\text{R}^{12}$ 及び $\text{R}^{13}$ はこれらが結合する窒素原子と共に窒素原子を介し又は介することなく5又は6員の飽和の複素環を形成してもよい。)なる群から選ばれた基を1~3個有していてもよい。)を示す。]

で表わされるベンズアゾール化合物又はその塩を有効成分として含有することを特徴とする血小板粘着抑制剤。

発明の詳細な説明

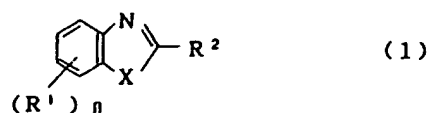
#### 産業上の利用分野

本発明は、血小板粘着抑制剤に関する。

#### 発明の開示

本発明の血小板粘着抑制剤は、下記一般式(1)で表わされるベンズアゾール化合物又はその塩を有効成分とするものである。

一般式



[式中Xは、硫黄原子又は基  $\begin{array}{c} \diagup N \diagdown \\ | \\ R^3 \end{array}$  を示す。

(R<sup>3</sup> は、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基又はフェニル低級アルキル基を示す。) R<sup>1</sup> は、ハロゲン原子、シアノ基、シアノ置換低級アルコキシ基、置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基、水酸基、ニトロ基、アミノ基、置換基として水酸基を有する低級アルキル基、フェニル環上に置換基として低級アルキル基及び水酸基なる群より選ばれた基を1～3個有することのあるフェニル低級アルキル基、フリル

基  $\begin{array}{c} O-A \\ | \\ N \end{array} < \begin{array}{c} R^4 \\ R^5 \end{array}$  を示す。(Aは低級アルキレン基を示す。mは0又は1を示す。R<sup>4</sup> 又はR<sup>5</sup> は同一又は異なって水素原子、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキル基、置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アルカノイル基、置換基として水酸基もしくはハロゲン原子を有することのある低級アルキル基、シクロアルキル基又は基

$\begin{array}{c} O \\ || \\ -(C) \end{array} \begin{array}{c} \diagup B \diagdown \\ | \\ N \end{array} < \begin{array}{c} R^6 \\ R^7 \end{array}$  (lは0又は1を示す。Bは低級アルキレン基を示す。R<sup>6</sup> 及びR<sup>7</sup> は同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基を示す。またこのR<sup>6</sup> 及びR<sup>7</sup> は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子を介し又は介することなく、5又は6員の飽和の複素環を形成してもよい。該複素環上には、置換基として低級アルキル基を有することの

あるシクロアルキル基を有することのあるフリル低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノチオカルボニルオキシ基、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノカルボニルチオ基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基及び水酸基なる群より選ばれた基を1～3個有することのあるフェニル低級アルコキシ基、ピロリジニル環上に置換基として水酸基を有する低級アルキル基を有することのあるピロリジニル低級アルキル基、置換基としてフェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキル基を有することのあるアミジノ基、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミジノ低級アルコキシ基、又は

あるアミノ基が置換していてもよい。)を示す。またR<sup>4</sup> 及びR<sup>5</sup> は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子を介し又は介することなく、5又は6員の飽和又は不飽和の複素環を形成してもよい。該複素環上には、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ基、置換基として水酸基を有する低級アルキル基又は置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノカルボニル基が置換していてもよい。nは0又は1～2の整数を示す。R<sup>2</sup> は置換基として低級アルキル基を有することのあるピロリル基、チエニル基、ピリジルチオ低級アルキル基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アルコキシ基、低級アルキル基、水酸基、ハロゲン原子及び基

$-O-Y-N < \begin{array}{c} R^8 \\ R^9 \end{array}$  (Yは低級アルキレン基を示す。R<sup>8</sup> 及びR<sup>9</sup> は同一又は異なって水

素原子、低級アルキル基又はシクロアルキル基を示す。また $R^8$ 及び $R^9$ は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子を介し又は介することなく5又は6員環の飽和の複素環を形成してもよい。)なる群より選ばれた基を1~3個有することのあるフェニル基、又は基 $-N<\begin{smallmatrix} R^{10} \\ R^{11} \end{smallmatrix}$  [( $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基又はフェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アルキルチオ基及び置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アルキル基なる群から選ばれた基を有することのあるフェニル基)を示す。また $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子を介し又は介することなく5又は6員環の飽和の複素環を形成してもよい。該複素環上には低級アルキル基、フェニル低級アルコキシカルボニル基及

び基 $N<\begin{smallmatrix} R^{12} \\ R^{13} \end{smallmatrix}$  ( $R^{12}$ 及び $R^{13}$ は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基又は低級アルカノイル基を示す。また $R^{12}$ 及び $R^{13}$ はこれらが結合する窒素原子と共に窒素原子を介し又は介することなく5又は6員環の飽和の複素環を形成してもよい。)なる群から選ばれた基を1~3個有していてもよい。)を示す。]

で表わされるベンズアゾール化合物又はその塩を有効成分として含有することの特徴とする血小板粘着抑制剤。

上記一般式(1)で表わされるベンズアゾール化合物又はその塩は、血小板粘着抑制作用を有し、例えば動脈硬化症、虚血性心疾患、慢性動脈閉塞症、急性又は慢性の腎炎等の治療及び予防薬として、或は人工透析時や人工臓器埋め込み時等に使用され得る。

上記一般式(1)において示される各基は、各々次の通りである。

低級アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を例示できる。

低級アルケニル基としては、ビニル、アリル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチルアリル、2-ペンテニル、2-ヘキセニル基等の炭素数2~6の直鎖又は分枝鎖状アルケニル基を例示できる。

フェニル低級アルキル基としては、ベンジル、2-フェニルエチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、1, 1-ジメチル-2-フェニルヘキシル、5-フェニルペンチル、6-フェニルヘキシル、2-メチル-3-フェニルプロピル基等のアルキル部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるフェニルアルキル基を例示できる。

ハロゲン原子としては、弗素原子、塩素原子、

臭素原子及び沃素原子を例示できる。

置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アルキル基としては、前記低級アルキル基に加えて、クロロメチル、ブromoメチル、ヨードメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、3-クロロプロピル、4-クロロブチル、3, 4-ジクロロブチル、3-フルオロペンチル、2, 3, 4-トリフルオロペンチル、2, 3-ジクロロヘキシル、6, 6-ジブromoヘキシル基等の置換基としてハロゲン原子を1~3個有することのある炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を例示できる。

低級アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基等の炭素数1~6の分子鎖状アルコキシ基を例示できる。

置換基として水酸基を有する低級アルキル基としては、例えばヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル、5-ヒドロキシペンチル、6-ヒドロキシヘキシル、2-メチル-3-ヒドロキシプロピル基等の置換基として水酸基を有する炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を例示できる。

フェニル環上に置換基として低級アルキル基及び水酸基なる群より選ばれた基を1~3個有することのあるフェニル低級アルキル基としては、例えば前記フェニル低級アルキル基に加えて、3-メチルベンジル、2-(3, 4-ジメチルフェニル)エチル、1-(4-エチルフェニル)エチル、3-(2-プロピルフェニル)プロピル、4-(3-ブチルフェニル)ブチル、1, 1-ジメチル-2-(4-ペンチルフェニル)エチル、5-

(4-ヘキシルフェニル)ペンチル、6-(3, 4, 5-トリメチルフェニル)ヘキシル、2-メチル-3-(2, 5-ジメチルフェニル)プロピル、3-ヒドロキシベンジル、2-(3, 4-ジヒドロキシフェニル)エチル、1-(4-ヒドロキシフェニル)エチル、3-(2-ヒドロキシフェニル)プロピル、4-(3-ヒドロキシフェニル)ブチル、1, 1-ジメチル-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル、5-(4-ヒドロキシフェニル)ペンチル、6-(3, 4, 5-トリヒドロキシフェニル)ヘキシル、2-メチル-3-(2, 5-ジヒドロキシフェニル)プロピル、4-ヒドロキシ-3, 5-ジ-tert-ブチルベンジル、4-ヒドロキシ-3-tert-ブチルベンジル基等のフェニル環上に炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基及び水酸基なる群より選ばれた基を1~3個有することがあり且つアルキル部分の炭素数が1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるフ

ェニルアルキル基を例示できる。

フリル環上にシクロアルキル基を有することのあるフリル低級アルコキシ基としては、例えば(2-フリル)メトキシ、2-(3-フリル)エトキシ、1-(2-フリル)エトキシ、3-(3-フリル)プロポキシ、4-(2-フリル)ブトキシ、1, 1-ジメチル-2-(3-フリル)エトキシ、5-(2-フリル)ペンチルオキシ、6-(3-フリル)ヘキシルオキシ、(5-シクロプロピル-2-フリル)メトキシ、2-(2-シクロブチル-3-フリル)エトキシ、1-(4-シクロペンチル-2-フリル)エトキシ、3-(5-シクロヘキシル-2-フリル)プロポキシ、4-(5-シクロヘプチル-2-フリル)ブトキシ、1, 1-ジメチル-2-(4-シクロオクチル-3-フリル)エトキシ、5-(3-シクロヘキシル-2-フリル)ペンチルオキシ、6-(5-シクロヘキシル-3-フリル)ヘキシルオキシ

基等のフリル環上に炭素数3~8のシクロアルキル基を有することのあるアルコキシ部分の炭素数が1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基であるフリルアルコキシ基を例示できる。

低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基としては、例えばメトキシカルボニルメトキシ、3-メトキシカルボニルプロポキシ、4-エトキシカルボニルブトキシ、6-プロポキシカルボニルヘキシルオキシ、5-イソプロポキシカルボニルペンチルオキシ、1, 1-ジメチル-2-ブトキシカルボニルエトキシ、2-メチル-tert-ブトキシカルボニルプロポキシ、2-ペンチルオキシカルボニルエトキシ、ヘキシルオキシカルボニルメトキシ基等のアルコキシ部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基である炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシカルボニルアルコキシ基を挙げることができる。

置換基として低級アルキル基を有することのあ

るアミノチオカルボニルオキシ基としては、例えばアミノチオカルボニルオキシ、メチルアミノチオカルボニルオキシ、エチルアミノチオカルボニルオキシ、プロピルアミノチオカルボニルオキシ、tert-ブチルアミノチオカルボニルオキシ、ペンチルアミノチオカルボニルオキシ、ヘキシルアミノチオカルボニルオキシ、ジメチルアミノチオカルボニルオキシ、ジエチルアミノチオカルボニルオキシ、ジ-n-プロピルアミノチオカルボニルオキシ、ジ-n-ブチルアミノチオカルボニルオキシ、ジペンチルアミノチオカルボニルオキシ、ジヘキシルアミノチオカルボニルオキシ、N-メチル-N-n-ブチルアミノチオカルボニルオキシ、N-メチル-N-ペンチルアミノチオカルボニルオキシ、N-エチル-N-ヘキシルアミノチオカルボニルオキシ基等の置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を1又は2個有することのあるアミノチオカルボニルオキシ基

を例示できる。

置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノカルボニルチオ基としては、例えばアミノカルボニルチオ、メチルアミノカルボニルチオ、エチルアミノカルボニルチオ、プロピルアミノカルボニルチオ、tert-ブチルアミノカルボニルチオ、ペンチルアミノカルボニルチオ、ヘキシルアミノカルボニルチオ、ジメチルアミノカルボニルチオ、ジエチルアミノカルボニルチオ、ジ-n-プロピルアミノカルボニルチオ、ジ-n-ブチルアミノカルボニルチオ、ジペンチルアミノカルボニルチオ、ジヘキシルアミノカルボニルチオ、N-メチル-N-n-ブチルアミノカルボニルチオ、N-メチル-N-ペンチルアミノカルボニルチオ、N-エチル-N-ヘキシルアミノカルボニルチオ基等の置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を1又は2個有することのあるアミノカルボニルチオ基を例示できる。

フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基及び水酸基なる群より選ばれた基を1~3個有することのあるフェニル低級アルコキシ基としては、例えば2-クロロベンジルオキシ、2-(3-クロロフェニル)エトキシ、1-(4-クロロフェニル)エトキシ、3-(2-フルオロフェニル)プロポキシ、4-(3-プロモフェニル)ブトキシ、1,1-ジメチル-2-(4-ヨードフェニル)エトキシ、5-(2,6-ジクロロフェニル)ペンチルオキシ、6-(3,4,5-トリクロロフェニル)ヘキシルオキシ、2-メチル-3-(3,4-ジフルオロフェニル)プロポキシ、3-メチルベンジルオキシ、2-(3,4-ジメチルフェニル)エトキシ、1-(4-エチルフェニル)エトキシ、3-(2-プロピルフェニル)プロポキシ、4-(3-ブチルフェニル)ブトキシ、1,1-ジメチル-2-(4-ペンチルフェニル)エトキシ、5-(4-ヘキシルフェ

ニル)ペンチルオキシ、6-(3,4,,5-トリメチルフェニル)ヘキシルオキシ、2-メチル-3-(2,5-ジメチルフェニル)プロポキシ、3-ヒドロキシベンジルオキシ、2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エトキシ、1-(4-ヒドロキシフェニル)エトキシ、3-(2-ヒドロキシフェニル)プロポキシ、4-(3-ヒドロキシフェニル)ブトキシ、1,1-ジメチル-2-(4-ヒドロキシフェニル)エトキシ、5-(4-ヒドロキシフェニル)ペンチルオキシ、6-(3,4,5-トリヒドロキシフェニル)ヘキシルオキシ、2-メチル-3-(2,5-ジヒドロキシフェニル)プロポキシ、ベンジルオキシ、2-フェニルエトキシ、1-フェニルエトキシ、3-フェニルプロポキシ、4-フェニルブトキシ、1,1-ジメチル-2-フェニルエトキシ、5-フェニルペンチルオキシ、6-フェニルヘキシルオキシ、2-メチル-3-フェニルプロポキシ、

4-ヒドロキシ-3, 5-ジ-*t*-ブチル-ベンジルオキシ、2-クロロ-4-ヒドロキシベンジルオキシ、4-ヒドロキシ-3-*t*-ブチルベンジルオキシ基等のフェニル環上に置換基としてハロゲン原子、炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基及び水酸基なる群より選ばれた基を1~3個有することがあり且つアルコキシ部分の炭素数が1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基であるフェニルアルコキシ基を例示できる。

ピロリジニル環上に置換基として水酸基を有する低級アルキル基を有することのあるピロリジニル低級アルキル基としては、例えば(1-ピロリジニル)メチル、2-(2-ピロリジニル)エチル、1-(3-ピロリジニル)エチル、3-(1-ピロリジニル)プロピル、4-(2-ピロリジニル)ブチル、1, 1-ジメチル-2-(3-ピロリジニル)エチル、5-(1-ピロリジニル)ペンチル、6-(2-ピロリジニル)ヘキシル、

2-メチル-3-(3-ピロリジニル)プロピル、(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)メチル、2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-2-ピロリジニル]エチル、1-[2-(1-ヒドロキシエチル)-3-ピロリジニル]エチル、3-[2-(3-ヒドロキシプロピル)-1-ピロリジニル]プロピル、4-[1-(4-ヒドロキシブチル)-2-ピロリジニル]ブチル、1, 1-ジメチル-2-[4-(5-ヒドロキシペンチル)-3-ピロリジニル]エチル、5-[3-(6-ヒドロキシヘキシル)-1-ピロリジニル]ペンチル、6-[5-(2-メチル-3-ヒドロキシプロピル)-2-ピロリジニル]ヘキシル、2-メチル-3-[4-(1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル)-3-ピロリジニル]プロピル基等のピロリジニル環上に置換基として水酸基を有する炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を有することのあるアルキル部分の炭素数

が1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるピロリジニルアルキル基を例示できる。

置換基としてフェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキル基を有することのあるアミノ基としては、例えばアミノ、 $N^1$ -ベンジルアミノ、 $N^2$ -(2-フェニルエチル)アミノ、 $N^1$ -(1-フェニルエチル)アミノ、 $N^2$ -(4-フェニルブチル)アミノ、 $N^1$ -(1, 1-ジメチル-2-フェニルエチル)アミノ、 $N^2$ -(5-フェニルペンチル)アミノ、 $N^1$ -(6-フェニルヘキシル)アミノ、 $N^2$ -(2-メチル-3-フェニルプロピル)アミノ、 $N^1$ ,  $N^1$ -ジベンジルアミノ、 $N^1$ ,  $N^1$ ,  $N^2$ -トリベンジルアミノ、 $N^1$ -(2-クロロベンジル)アミノ、 $N^2$ -[2-(3-クロロフェニル)エチル]アミノ、 $N^1$ -[1-(4-クロロフェニル)エチル]アミノ、 $N^2$ -[3-(2-

フルオロフェニル)プロピル]アミノ、 $N^1$ -[4-(3-ブロモフェニル)ブチル]アミノ、 $N^2$ -[1, 1-ジメチル-2-(4-ヨードフェニル)エチル]アミノ、 $N^1$ -[5-(2, 6-ジクロロフェニル)ペンチル]アミノ、 $N^2$ -[6-(3, 4, 5-トリクロロフェニル)ヘキシル]アミノ、 $N^1$ -(2-クロロベンジル)- $N^2$ -(2-フェニルエチル)アミノ基等の置換基としてフェニル環上に置換基としてハロゲン原子を1~3個有することのあるアルキル部分の炭素数が1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるフェニルアルキル基を1~3個有することのあるアミノ基を例示できる。

置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルコキシ基としては、例えばアミノメトキシ、2-アミノエトキシ、1-アミノエトキシ、3-アミノプロポキシ、4-アミノブトキシ、1, 1-ジメチル-2-アミ

ジノエトキシ、5-アミジノベンチルオキシ、6-アミジノヘキシルオキシ、2-メチル-3-アミジノプロポキシ、 $N^1$ -メチルアミノメトキシ、2-( $N^2$ -エチルアミジノ)エトキシ、1-( $N^1$ -プロピルアミジノ)エトキシ、3-( $N^2$ -ブチルアミジノ)プロポキシ、4-( $N^1$ -ベンチルアミジノ)ブトキシ、1, 1-ジメチル-2-( $N^2$ -ヘキシルアミジノ)エトキシ、5-( $N^1$ -イソプロピルアミジノ)ベンチルオキシ、6-( $N^2$ - $\iota$ -ブチルアミジノ)ヘキシルオキシ、2-メチル-3-( $N^1$ ,  $N^1$ -ジメチルアミジノ)プロポキシ、 $N^1$ ,  $N^1$ -ジメチルアミジノプロポキシ、( $N^1$ ,  $N^1$ ,  $N^2$ -トリメチルアミジノ)メトキシ、2-( $N^1$ -メチル- $N^2$ -エチルアミジノ)エトキシ、3-( $N^1$ -メチル- $N^2$ -プロピルアミジノ)プロポキシ、3-( $N^1$ ,  $N^1$ -ジメチル- $N^2$ -エチルアミジノ)プロポキシ等の置換基

ヨードフェニル)エチル、5-(2, 6-ジクロロフェニル)ベンチル、6-(3, 4, 5-トリクロロフェニル)ヘキシル、2-メチル-3-(3, 4-ジフルオロフェニル)プロピル、3, 5-ジクロロベンジル、3, 4-ジクロロベンジル、3, 5-ジプロモベンジル等のフェニル環上に置換基としてハロゲン原子を1~3個有することのあるアルキル基部分の炭素数が1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるフェニルアルキル基を例示できる。

低級アルカノイル基としては、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ヘキサノイル基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルカノイル基を例示できる。

置換基として水酸基又はハロゲン原子を有することのある低級アルキル基としては、前記置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アル

として炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を1~3個有することのあるアルコキシ部分の炭素数が1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基であるアミノアルコキシ基を例示できる。

低級アルキレン基としては、メチレン、エチレン、トリメチレン、2-メチルトリメチレン、2, 2-ジメチルトリメチレン、1-メチルトリメチレン、メチルメチレン、エチルメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキレン基を例示できる。

フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキル基としては、前記フェニル低級アルキル基に加えて、2-クロロベンジル、2-(3-クロロフェニル)エチル、1-(4-クロロフェニル)エチル、3-(2-フルオロフェニル)プロピル、4-(3-プロモフェニル)ブチル、1, 1-ジメチル-2-(4

キル基及び置換基として水酸基を有する低級アルキル基を例示できる。

シクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基等の炭素数3~8のシクロアルキル基を例示できる。

置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ基としては、例えばアミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、ベンチルアミノ、ヘキシルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジベンチルアミノ、ジヘキシルアミノ、 $N$ -メチル- $N$ -エチルアミノ、 $N$ -エチル- $N$ -プロピルアミノ、 $N$ -メチル- $N$ -ブチルアミノ、 $N$ -メチル- $N$ -ヘキシルアミノ基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基が1~2個置換することのあるアミノ基を挙げることがで



きる。R<sup>6</sup> 及び R<sup>7</sup> が結合する窒素原子と共に窒素原子を介し又は介することなく形成される5又は6員の飽和の複素環としては、例えばピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル基等を例示できる。

置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ基が置換した前記複素環としては、例えば4-ジメチルアミノ-1-ピペリジニル、2-アミノ-1-ピペリジニル、3-メチルアミノ-1-ピペリジニル、4-エチルアミノ-1-ピペリジニル、2-プロピルアミノ-1-ピペリジニル、3-ブチルアミノ-1-ピペリジニル、4-ペンチルアミノ-1-ピペリジニル、3-ヘキシルアミノ-1-ピペリジニル、4-ジエチルアミノ-1-ピペリジニル、4-(N-メチル-N-ヘキシルアミノ)-1-ピペリジニル、3-アミノ-1-ピペラジニル、2-イソプロピルアミノ-1-ピペラジニル、3-tert-ブチルアミノ-

1-ピペラジニル、2-ジプロピルアミノ-1-ピペラジニル、3-(N-メチル-N-エチルアミノ)-1-ピペラジニル、2-アミノ-1-ピロリジニル、3-メチルアミノ-1-ピロリジニル、2-ジヘキシルアミノ-1-ピロリジニル、3-(N-メチル-N-ブチルアミノ)-1-ピロリジニル基等の置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基が1~2個置換することのあるアミノ基が置換した前記複素環を例示できる。

R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> が結合する窒素原子と共に窒素原子を介し又は介することなく形成される5又は6員の飽和又は不飽和の複素環としては、例えばピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピロリル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、2-イミダゾリニル、2-ピロリニル、ピラゾリル、2-ピラゾリニル、ピラゾリジニル基等を例示できる。

置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノカルボニル基としては、例えばアミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、プロピルアミノカルボニル、イソプロピルアミノカルボニル、ブチルアミノカルボニル、tert-ブチルアミノカルボニル、ペンチルアミノカルボニル、ヘキシルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、ジプロピルアミノカルボニル、ジブチルアミノカルボニル、ジペンチルアミノカルボニル、ジヘキシルアミノカルボニル、N-メチル-N-エチルアミノカルボニル、N-エチル-N-プロピルアミノカルボニル、N-メチル-N-ブチルアミノカルボニル、N-メチル-N-ヘキシルアミノカルボニル基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基が1~2個置換することのあるアミノカルボニル基を挙げることができる。

置換基として低級アルキル基を有することのある

アミノ基、置換基として水酸基を有する低級アルキル基又は置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノカルボニル基が置換した前記 R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> で形成される複素環としては、例えば4-ジメチルアミノ-1-ピペリジニル、2-アミノ-1-ピペリジニル、3-メチルアミノ-1-ピペリジニル、4-エチルアミノ-1-ピペリジニル、2-プロピルアミノ-1-ピペリジニル、3-ブチルアミノ-1-ピペリジニル、4-ペンチルアミノ-1-ピペリジニル、3-ヘキシルアミノ-1-ピペリジニル、4-ジエチルアミノ-1-ピペリジニル、4-(N-メチル-N-ヘキシルアミノ)-1-ピペリジニル、3-アミノ-1-ピペラジニル、2-イソプロピルアミノ-1-ピペラジニル、3-tert-ブチルアミノ-1-ピペラジニル、2-ジプロピルアミノ-1-ピペラジニル、3-(N-メチル-N-エチルアミノ)-1-ピペラジニル、2-アミノ-1-ピ

ロリジニル、3-メチルアミノ-1-ピロリジニル、2-ジヘキシルアミノ-1-ピロリジニル、3-(N-メチル-N-ブチルアミノ)-1-ピロリジニル、3-メチルアミノ-1-ピロリル、2-エチルアミノ-1-ピロリル、2-プロピルアミノ-1-イミダゾリル、4-ブチルアミノ-1-イミダゾリジニル、2-ペンチルアミノ-2-イミダゾリニル、3-ヘキシルアミノ-2-ピロリニル、3-ジメチルアミノピラゾリル、4-ジエチルアミノピラゾリル、3-ジプロピルアミノ-2-ピラゾリニル、4-ジブチルアミノピラゾリジニル、3-ジペンチルアミノ-2-イミダゾリニル、5-ジヘキシルアミノ-2-ピロリニル、5-(N-メチル-N-エチルアミノ)ピラゾリル、2-ジメチルアミノカルボニル-1-ピロリジニル、4-ヒドロキシメチル-1-ビベラジニル、2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル、3-(2-ヒドロキシエチル)-1-ビベリ

ジニル、3-(1-ヒドロキシエチル)-1-ピロリル、2-(3-ヒドロキシプロピル)-1-イミダゾリル、4-(4-ヒドロキシブチル)-1-イミダゾリジニル、5-(5-ヒドロキシペンチル)-2-イミダゾリニン-1-イル、2-(6-ヒドロキシヘキシル)-2-ピロリニン-1-イル、3-(2-メチル-3-ヒドロキシプロピル)ピラゾリル、4-(1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル)-2-ピラゾリニン-1-イル、5-ヒドロキシメチルピラゾリジニル、2-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピロリジニル、4-アミノカルボニル-1-ビベラジニル、3-メチルアミノカルボニル-1-ビベラジニル、2-エチルアミノカルボニル-1-ビベラジニル、4-イソプロピルアミノカルボニル-1-ビベリジニル、3-ブチルアミノカルボニル-1-ビベリジニル、2-ペンチルアミノカルボニル-1-ビベリジニル、3-ヘキシルアミノカルボニル-

1-ピロリジニル、2-ジメチルアミノカルボニル-1-ピロリジニル、2-ジエチルアミノカルボニル-1-ピロリル、3-ジプロピルアミノカルボニル-1-ピロリル、2-ジブチルアミノカルボニル-1-イミダゾリル、4-ジペンチルアミノカルボニル-1-イミダゾリル、5-ジヘキシルアミノカルボニル-2-イミダゾリニン-1-イル、2-(N-メチル-N-エチルアミノカルボニル)-2-ピロリニン-1-イル、3-(N-エチル-N-プロピルアミノカルボニル)-1-ピラゾリニル、4-(N-メチル-N-ブチルアミノカルボニル)-2-ピラゾリニン-1-イル、5-(N-メチル-N-ヘキシルアミノカルボニル)-1-ピラゾリジニル基等の置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を1~2個有することのあるアミノ基、置換基として水酸基を有する炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基、或いは置換基として炭素数1

~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を1~2個有することのあるアミノカルボニル基が置換した前記複素環を例示できる。

置換基として低級アルキル基を有することのあるピロリル基としては、例えば2-ピロリル、3-ピロリル、1-ピロリル、1-メチル-2-ピロリル、3-エチル-2-ピロリル、2-プロピル-3-ピロリル、2-ブチル-1-ピロリル、1-ペンチル-2-ピロリル、5-ヘキシル-3-ピロリル基等の置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を有することのあるピロリル基を例示できる。

ビリジルチオ低級アルキル基としては、例えば(2-ビリジル)チオメチル、2-(3-ビリジルチオ)エチル、1-(4-ビリジルチオ)エチル、3-(2-ビリジルチオ)プロピル、4-(3-ビリジルチオ)ブチル、1, 1-ジメチル-2-(4-ビリジルチオ)エチル、5-(2-

ビリジルチオ)ペンチル、6-(3-ビリジルチオ)ヘキシル、2-メチル-3-(4-ビリジルチオ)プロピル基等のアルキル部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるビリジルチオアルキル基を例示できる。

R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>及びR<sup>11</sup>並びにR<sup>12</sup>及びR<sup>13</sup>が結合する窒素原子と共に窒素原子を介し又は介することなく形成される5又は6員環の飽和の複素環としては、例えばピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル基等を例示できる。

フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アルコキシ基、低級アルキル基、水酸基、ハロゲン原子及び基

$-O-Y-N \begin{smallmatrix} R^8 \\ R^9 \end{smallmatrix}$  (R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>は前記に同じ。)なる群から選ばれた基を1~3個有することのあるフェニル基としては、例えばフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フ

ルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-ブロモフェニル、3-ブロモフェニル、4-ブロモフェニル、2-ヨードフェニル、3-ヨードフェニル、4-ヨードフェニル、3,5-ジクロロフェニル、2,6-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,5-ジブロモフェニル、3,4,5-トリクロロフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、2-エチルフェニル、3-エチルフェニル、4-エチルフェニル、3-イソプロピルフェニル、4-ヘキシルフェニル、3,4-ジメチルフェニル、2,5-ジメチルフェニル、3,4,5-トリメチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2-エトキシフェニル、3-エトキシフェニル、4-エトキシフェニル、4-イソプロポキシフェニル、2-プロポキシフェニル、4-ヘキシルオキシフェニル、3,4-

ジメトキシフェニル、3,4-ジエトキシフェニル、3,4,5-トリメトキシフェニル、2,5-ジメトキシフェニル、3-メチル-4-クロロフェニル、2-クロロ-6-メチルフェニル、2-メトキシ-3-クロロフェニル、2-(2-クロロエトキシ)フェニル、3-ブロモメトキシフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、2-(2,2-ジフルオロエトキシ)フェニル、3-(3-クロロプロポキシ)フェニル、4-(4-クロロプロトキシ)フェニル、2-(3-フルオロペンチルオキシ)フェニル、3-(6,6-ジブロモヘキシルオキシ)フェニル、2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシ-3-*t*-ブチルフェニル、4-メトキシ-3-*t*-ブチルフェニル、4-ヒドロキシ-3,5-*t*-ブチルフェニル、4-ヒドロキシフェニル、3,4-ジヒドロキシフェニル、3,4,5-トリヒドロキシフェニル、2-(アミノメトキ

シ)フェニル、2-(2-アミノエトキシ)フェニル、4-(1-アミノエトキシ)フェニル、2,4-ジ(アミノメチル)フェニル、3-(3-メチルアミノプロポキシ)フェニル、3-(4-メチルアミノプロトキシ)フェニル、4-(5-メチルアミノペンチルオキシ)フェニル、2-(6-エチルアミノヘキシルオキシ)フェニル、3-(2-エチルアミノメトキシ)フェニル、4-(2-エチルアミノエトキシ)フェニル、4-(1-イソプロピルアミノエトキシ)フェニル、4-(3-ヘキシルアミノプロポキシ)フェニル、3,4-ビス(3-メチルアミノプロポキシ)フェニル、2-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル、2-(3-ジメチルアミノプロポキシ)フェニル、2-(4-ジメチルアミノプロトキシ)フェニル、2-(5-ジエチルアミノペンチルオキシ)フェニル、3-[1-(N-メチル-N-エチルアミノ)エトキシ]フェニル、4-[6-

(N-メチル-N-イソプロピルアミノ)ヘキシ  
ルオキシ]フェニル、4-[ (N-イソプロピル  
-N-ヘキシルアミノ)メトキシ]フェニル、2  
-(2-ジ-n-ブチルアミノエトキシ)フェニ  
ル、2-(3-シクロヘキシルアミノプロポキシ)  
フェニル、3-(2-シクロペンチルアミノエト  
キシ)フェニル、4-[4-(N-メチル-N-  
シクロブチルアミノ)ブトキシ]フェニル、2  
-[2-(N-エチル-N-シクロオクチルアミ  
ノ)エトキシ]フェニル、2-[3-(1-ピペ  
リジニル)プロポキシ]フェニル、3-[2-  
(1-ピペラジニル)エトキシ]フェニル、4-  
[4-(1-ピロリジニル)ブトキシ]フェニル  
基のフェニル環上に置換基としてハロゲン原子を  
1~3個有することのある炭素数1~6の直鎖又  
は分枝鎖状アルコキシ基、炭素数1~6の直鎖又  
は分枝鎖状アルキル基、水酸基、ハロゲン原子及  
び基

フェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェ  
ニル、4-クロロフェニル、2-フルオロフェニ  
ル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニ  
ル、2-ブロモフェニル、3-ブロモフェニル、  
4-ブロモフェニル、2-ヨードフェニル、3-  
ヨードフェニル、4-ヨードフェニル、3, 5-  
ジクロロフェニル、2, 6-ジクロロフェニル、  
3, 4-ジクロロフェニル、3, 4-ジフルオロ  
フェニル、3, 5-ジブロモフェニル、3, 4,  
5-トリクロロフェニル、2-メチルフェニル、  
3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、2-  
エチルフェニル、3-エチルフェニル、4-エチ  
ルフェニル、3-イソプロピルフェニル、4-ヘ  
キシルフェニル、3, 4-ジメチルフェニル、2,  
5-ジメチルフェニル、3, 4, 5-トリメチル  
フェニル、2-メチルチオフェニル、3-メチル  
チオフェニル、4-メチルチオフェニル、2-エ  
チルチオフェニル、3-エチルチオフェニル、4-

-O-Y-N $\begin{smallmatrix} R^8 \\ R^9 \end{smallmatrix}$  (Yは炭素数1~6の直鎖又  
は分枝鎖状アルキレン基を示す。R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>は  
同一又は異なって水素原子、炭素数1~6の直鎖  
又は分枝鎖状アルキル基又は炭素数3~8のシク  
ロアルキル基を示す。またR<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>は、これ  
らが結合する窒素原子と共に窒素原子を介し又は  
介することなく5又は6員環の飽和の複素環を形  
成してもよい。)なる群より選ばれた基を1~3  
個有することのあるフェニル基を例示できる。

低級アルキルチオ基としては、メチルチオ、エ  
チルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブ  
チルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘ  
キシルチオ基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖  
状アルキルチオ基を例示できる。

フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低  
級アルキルチオ基及び置換基としてハロゲン原子  
を有することのある低級アルキル基なる群から選  
ばれた基を有することのあるフェニル基としては、

-エチルチオフェニル、4-イソプロピルチオフ  
ェニル、4-ヘキシルチオフェニル、3, 4-ジ  
メチルチオフェニル、3, 4-ジエチルチオフェ  
ニル、3, 4, 5-トリメチルチオフェニル、2,  
5-ジメチルチオフェニル、3-メチル-4-ク  
ロロフェニル、2-クロロ-6-メチルフェニル、  
2-メチルチオ-3-クロロフェニル、2-トリ  
フルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチ  
ルフェニル、3-(3-クロロプロピル)フェニ  
ル、4-(2-フルオロエチル)フェニル、2-  
(4-クロロブチル)フェニル、3-(3-プロ  
モペンチル)フェニル、2-(ヨードメチル)フ  
ェニル、4-(2, 3-ジクロロヘキシル)フェ  
ニル、3-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)  
フェニル基等のフェニル環上にハロゲン原子を1  
~3個有することのある炭素数1~6の直鎖又は  
分枝鎖状アルキル基、ハロゲン原子及び炭素数1  
~6の直鎖又は分枝鎖状アルキルチオ基なる群か

ら選ばれた置換基を1～3個有することのあるフェニル基を例示できる。

低級アルキル基、フェニル低級アルコキシカルボニル基及び基-N $\leq$  $\frac{R^{12}}{R^{13}}$ なる群より選ばれた基を1～3個有する前記R<sup>10</sup>及びR<sup>11</sup>で形成される複素環としては、例えば3, 5-ジメチル-1-ビペラジニル、4-エチル-1-ビペリジニル、3, 4, 5-ジメチル-1-ビペリジニル、3-プロピル-1-ビペリジニル、3, 4, 5-トリメチル-1-ビペラジニル、4-ブチル-1-ビペラジニル、2-ベンチル-1-ピロリジニル、3-ヘキシル-1-ピロリジニル、3-エチル-4-プロピル-1-ビペラジニル、3-プロピル-5-メチル-1-ビペラジニル、4-アミノ-1-ビペリジニル、3-アミノ-1-ピロリジニル、3-アミノ-1-ビペラジニル、4-アセチルアミノ-1-ビペリジニル、2-プロピオニルアミノ-1-ピロリジニル、2-ブチルアミノ

-1-ビペラジニル、3-ペンタノイルアミノ-1-ビペリジニル、2-ヘキサノイルアミノ-1-ビペリジニル、4-(N-メチル-N-アセチルアミノ)-1-ビペリジニル、3-メチル-4-アミノ-1-ビペリジニル、4-エチルアミノ-1-ビペリジニル、3-メチルアミノ-1-ビペラジニル、4-ジメチルアミノ-1-ビペリジニル、2-プロピルアミノ-1-ピロリジニル、3-ブチルアミノ-1-ビペラジニル、4-ベンチルアミノ-1-ビペリジニル、3-ヘキシルアミノ-1-ビペリジニル、2-ジエチルアミノ-1-ビペラジニル、4-ベンジルオキシカルボニル-1-ビペラジニル、4-ベンジルオキシカルボニル-1-ビペリジニル、4-(N-メチル-N-プロピルアミノ)-1-ビペリジニル、3-ベンジルオキシカルボニル-1-ピロリジニル、3, 5-ジメチル-4-ベンジルオキシカルボニル-1-ビペラジニル、3-(N-エチル-N-

ヘキシルアミノ)-1-ピロリジニル、3-メチル-4-ジメチルアミノ-1-ビペリジニル、3-エチル-5-(N-メチル-N-ベンチルアミノ)-1-ビペラジニル、4-(1-ビペリジニル)-1-ビペリジニル、3-(1-ピロリジニル)-1-ビペラジニル、2-(1-ビペラジニル)-1-ピロリジニル、3, 5-ジメチル-4-アミノ-1-ビペリジニル基等の炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基、アルコキシカルボニル基部分の炭素数が1～6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシカルボニル基であるフェニルアルコキシカルボニル基及び基-N $\leq$  $\frac{R^{12}}{R^{13}}$ (R<sup>12</sup>及びR<sup>13</sup>は同一又は異なって窒素原子、炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基或いは炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルカノイル基を示す。またR<sup>12</sup>及びR<sup>13</sup>は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子を介し又は介することなく5又は6員の飽和の複素環を形成してもよい。)なる群よ

り選ばれた基を1～3個有する前記複素環を例示できる。

フェニル低級アルコキシカルボニル基としては、例えばベンジルオキシカルボニル、2-フェニルエトキシカルボニル、1-フェニルエトキシカルボニル、3-フェニルプロピルオキシカルボニル、4-フェニルブトキシカルボニル、1, 1-ジメチル-2-フェニルエトキシカルボニル、5-フェニルベンチルオキシカルボニル、6-フェニルヘキシルオキシカルボニル、2-メチル-3-フェニルプロポキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル部分が炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシカルボニル基であるフェニルアルコキシカルボニル基を例示できる。

シアノ置換低級アルコキシ基としては、例えばシアノメトキシ、2-シアノエトキシ、1-シアノエトキシ、3-シアノプロポキシ、4-シアノブトキシ、1, 1-ジメチル-2-シアノエトキ

シ、5-シアノペンチルオキシ、6-シアノヘキシルオキシ、2-メチル-3-シアノプロポキシ基等のアルコキシ部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基であるシアノアルコキシ基を例示できる。

置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アルコキシ基としては、例えば前記低級アルコキシ基に加えて、クロロメトキシ、プロモメトキシ、ヨードメトキシ、トリフルオロメトキシ、2-フルオロエトキシ、2-クロロエトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、3-クロロプロポキシ、4-クロロブトキシ、3, 4-ジクロロブトキシ、3-フルオロペンチルオキシ、2, 3, 4-トリフルオロペンチルオキシ、2, 3-ジクロロヘキシルオキシ、6, 6-ジブromoヘキシルオキシ基等の置換基としてハロゲン原子を1~3個有することのある炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ

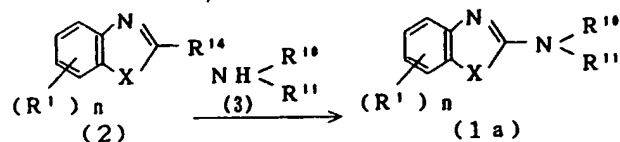
基を例示できる。

置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アルカノイル基としては、例えば前記低級アルカノイル基に加えて、2-クロロアセチル、2-ブromoアセチル、2-ヨードアセチル、2, 2, 2-トリフルオロアセチル、3-フルオロプロパノイル、3-クロロプロパノイル、3, 3-ジフルオロプロパノイル、3, 3, 3-トリフルオロプロパノイル、4-クロロブチリル、5-クロロペンタノイル、4, 5-ジクロロペンタノイル、3-フルオロペンタノイル、2, 3, 4-トリフルオロペンタノイル、2, 3-ジクロロヘキサノイル、6, 6-ジブromoヘキサノイル基等の置換基としてハロゲン原子を1~3個有することのある炭素数2~6の直鎖又は分枝鎖状アルカノイル基を例示できる。

上記一般式(1)で表わされるベンズアゾール誘導体は、種々の方法により製造され得るが、そ

の好ましい一例を挙げれば例えば下記の反応式に示す方法に従い製造される。

【反応式-1】



【式中R<sup>1</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、X及びnは前記に同じ。R<sup>14</sup>はハロゲン原子を示す。】

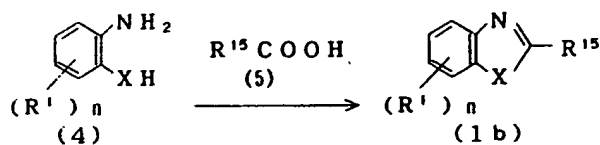
化合物(2)と化合物(3)の反応は、適当な溶媒中塩基性化合物の存在下又は非存在下にて行なわれる。ここで使用される溶媒としては、具体的には塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、メタノール、エタノール、プロパノ

ール、ブタノール、3-メトキシ-1-ブタノール、エチルセロソルブ、メチルセロソルブ等のアルコール類、ピリジン、2, 6-ルチジン、アセトン、アセトニトリル、N-メチルピロリドン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミドの非プロトン性極性溶媒等やこれらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる塩基性化合物としては、ショッテン-バウマン反応に慣用の化合物が用いられ、例えばトリエチルアミン、トリメチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、1, 5-ジアザビシクロ[4, 3, 0]ノネン-5(DBN)、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウンデセン-7(DBU)、1, 4-ジアザビシクロ[2, 2, 2]オクタン(DABCO)等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化

ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸銀、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート等のアルコラート等の無機塩基等を挙げることができる。

化合物(2)と化合物(3)との使用割合は、特に限定がなく広い範囲内で適宜選択すればよいが、通常前者に対して後者を少なくとも等モル量程度、好ましくは等モル～20倍モル量程度とするのがよい。該反応は、通常0～180℃程度、好ましくは室温～150℃程度にて好適に進行し、一般に5分～30時間程度で完結する。

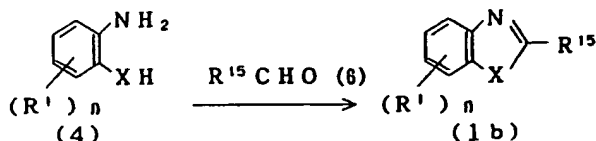
〔反応式-2〕



〔式中R<sup>1</sup>、X及びnは前記に同じ。R<sup>15</sup>は置換基として低級アルキル基を有することのあるピロリル基、チエニル基、ピリジルチオ低級ア

イム等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ヘキサメチルリン酸トリアミド(HMPA)、アセトニトリル等の極性溶媒等を例示できる。該反応は通常室温～150℃、好ましくは室温～100℃付近にて15分～15時間程度にて終了する。化合物(5)の使用量は、化合物(4)に対して少なくとも等モル、好ましくは等モル～1.5倍モル量程度とするのがよい。

〔反応式-3〕



〔式中R<sup>1</sup>、R<sup>15</sup>、X及びnは前記に同じ。〕

化合物(4)と化合物(6)の反応は、塩基性化合物の存在下又は非存在下、適当な溶媒中にて

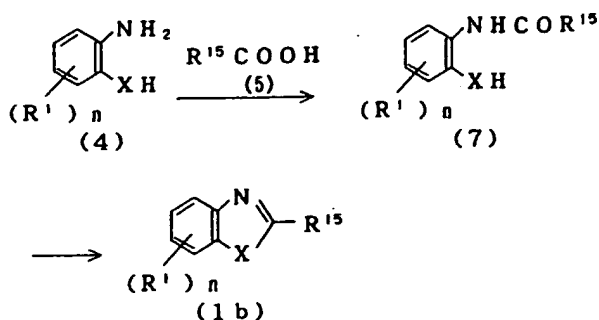
ルキル基又はフェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アルコキシ基、低級アルキル基、水酸基、ハロゲン原子及び基-O-Y-N<sup>R<sup>8</sup></sup>/<sub>R<sup>9</sup></sub> (Y、R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>は前記に同じ。)なる群から選ばれた基を1～3個有することのあるフェニル基を示す。]

化合物(4)と化合物(5)の反応は、無溶媒又は適当な溶媒中、縮合剤の存在下に行なわれる。ここで使用される縮合剤としては、オキシ塩化リン、五塩化リン、三塩化リン、チオニルクロリド、濃硫酸、塩酸、ポリリン酸、五酸化リン-メタンスルホン酸等を例示できる。使用される溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、3-メトキシ-1-ブタノール、エチルセロソルブ、メチルセロソルブ等のアルコール類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジグライム、モノグラ

行なわれる。ここで使用される塩基性化合物としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基、ピペリジン、ピリジン、トリエチルアミン、DBN、DBU、DABCO等の有機塩基等を挙げることができる。また溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ピリジン、DMF、DMSO、HMPA等の極性溶媒等を例示できる。化合物(6)の使用量は、化合物(4)に対して少なくとも等モル、好ましくは等モル～5倍モル量とするのがよい。上記反応は、通常0～150℃、好ましくは0～100℃にて好適に進行し、一般

に10分～30時間程度で終了する。

【反応式-4】



【式中、 $R^1$ 、 $R^{15}$ 、 $X$ 及び $n$ は前記に同じ。】

化合物(4)と化合物(5)の反応は、通常のアミド結合生成反応に付すことにより達成される。この場合、カルボン酸(5)は活性化された化合物を用いてもよい。アミド結合生成反応として通常のアミド結合生成反応の条件を適用することができる。例えば(イ)混合酸無水物法、即ちカルボン酸(5)にアルキルハロカルボン酸を反応さ

せる方法等を用いることができる。またカルボン酸(5)をトリフェニルホスフィンやジエチルクロロホスフェート等のリン化合物で活性化し、これに化合物(4)を反応させる方法も採用されうる。

混合酸無水物法において使用されるアルキルハロカルボン酸としては、例えばクロルギ酸メチル、ブロムギ酸メチル、クロルギ酸エチル、ブロムギ酸エチル、クロルギ酸イソブチル等が挙げられる。混合酸無水物は通常のショットテン-バウマン反応により得られ、これを通常単離することなく化合物(4)と反応させることにより化合物(7)が製造される。ショットテン-バウマン反応は通常塩基性化合物の存在下で行なわれる。用いられる塩基性化合物としてはショットテン-バウマン反応に慣用の化合物が用いられ、例えばトリエチルアミン、トリメチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ジメチルアニリン、 $N$ -メチルモルホリ

ン、4-ジメチルアミノピリジン、DBN、DBU、DABCO等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。該反応は $-20 \sim 100^\circ\text{C}$ 程度、好ましくは $0 \sim 50^\circ\text{C}$ において行なわれ、反応時間は5分～10時間程度、好ましくは5分～2時間である。得られた混合酸無水物と化合物(4)との反応は $-20 \sim 150^\circ\text{C}$ 程度、好ましくは $10 \sim 50^\circ\text{C}$ にて5分～10時間程度、好ましくは5分～5時間程度行なわれる。混合酸無水物法は特に溶媒を用いなくてもよいが、一般に溶媒中に行なわれる。用いられる溶媒は混合酸無水物法に慣用の溶媒がいずれも使用可能であり、具体的には塩化メチレン、クロロホルム、ジクロルエタン等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の



エーテル類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。該法におけるカルボン酸(5)、アルキルハロカルボン酸及び化合物(4)の使用割合は、通常少なくとも当モルずつ使用されるが、カルボン酸(5)に対してアルキルハロカルボン酸及び化合物(4)をそれぞれ1~2倍モル用いるのが好ましい。

上記(ロ)の活性エステル法又は活性アミド法は、例えばベンズオキサゾリン-2-チオンアミドを用いる場合を例にとれば、反応に影響を与えない適当な溶媒、例えば上記混合酸無水物法に用いるものと同様の溶媒のほか1-メチル-2-ピロリドン等を用い、0~150℃、好ましくは10~100℃にて、0.5~75時間反応させることにより行なわれる。この場合、化合物(4)とベンズオキサゾリン-2-チオンアミドとの使

げられる。尚化合物(4)を過剰量用いて脱ハロゲン化水素剤として兼用させることもできる。溶媒としては前記ショッテン-バウマン反応に用いられる溶媒の他、例えば水、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、3-メトキシ-1-ブタノール、エチルセロソルブ、メチルセロソルブ等のアルコール類、ピリジン、アセトン、アセトニトリル等、又はそれらの2種以上の混合溶媒が挙げられる。化合物(4)とカルボン酸ハライドとの使用割合は特に制限されず広範囲に選択されるが、通常前者に対して後者を少なくとも等モル、好ましくは等モル~5倍モル用いられる。反応温度は通常-30~180℃程度、好ましくは約0~150℃で、一般に5分~30時間で反応は完結する。用いられるカルボン酸ハライドは、カルボン酸(5)とハロゲン化剤とを無溶媒又は溶媒中にて反応させて製造される。溶媒としては、反応に悪影響を与えないものであれば使用でき、

用割合は、前者に対して後者を通常少なくとも等モル、好ましくは等モル~2倍モルとする。またN-ヒドロキシコハク酸イミドエステルを用いる場合は、適当な塩基、例えば後記カルボン酸ハライド法に用いられるものと同様の塩基を用いると反応は有利に進行する。

上記(ハ)のカルボン酸ハライド法は、カルボン酸(5)にハロゲン化剤を反応させて、カルボン酸ハライドとし、このカルボン酸ハライドを単離精製し、又は単離精製することなく、これに化合物(4)を反応させて行なわれる。このカルボン酸ハライドと化合物(4)との反応は、脱ハロゲン化水素剤の存在下又は非存在下に適当な溶媒中で行なわれる。脱ハロゲン化水素剤として通常塩基性化合物が用いられ、上記ショッテン-バウマン反応に用いられる塩基性化合物のほか、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸銀等の無機塩基等が挙

例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、クロロホルム、塩化メチレン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。ハロゲン化剤としては、カルボキシ基の水酸基をハロゲンに変え得る通常のハロゲン化剤を使用でき、例えば塩化チオニル、オキザリルクロリド、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン、五塩化リン、五臭化リン等が例示できる。カルボン酸(5)とハロゲン化剤との使用割合は特に限定されず適宜選択されるが、無溶媒下で反応を行なう場合には、通常前者に対して、後者を大過剰量、また溶媒中で反応を行なう場合には、通常前者に対して後者を少なくとも等モル量程度、好ましくは2~4倍モル量用いる。その反応温度及び反応時間も特に限定されないが、通常室温~100℃程度、好ましくは50~80℃にて、

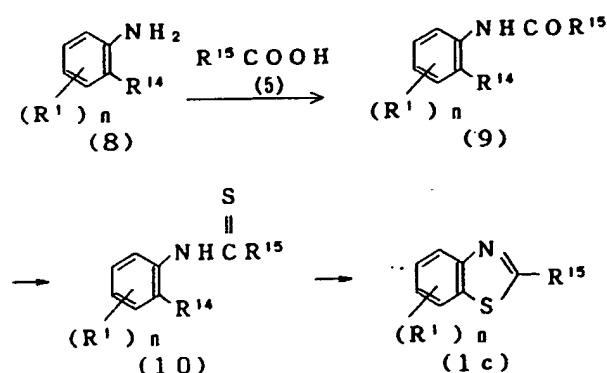
30分間～6時間程度で行なわれる。

カルボン酸(5)をトリフェニルホスフィンやジエチルクロロホスフェート、ジフェニルホスフィニルクロリド、フェニル-N-フェニルホスホラミドクロリデート、シアノリン酸ジエチル、ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニッククロリド等のリン化合物で活性化し、これに化合物(4)を反応させる方法は、適当な溶媒中で行なわれる。溶媒としては反応に影響を与えないものならば、いずれも使用することができ、具体的には塩化メチレン、クロロホルム、ジクロルエタン等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミドの非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。該反応

では化合物(4)自体が塩基性化合物として働くため、これを理論量より過剰に用いることによって反応は良好に進行するが、必要に応じて、他の塩基性化合物、例えばトリエチルアミン、トリメチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、4-ジメチルアミノピリジン、DBN、DBU、DABCO等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基を用いることもできる。該反応は約0～150℃、好ましくは約0～100℃で、一般に5分～30時間程度行なうことにより達成される。化合物(4)に対するリン化合物及びカルボン酸(5)の使用割合は、それぞれ通常少なくとも等モル量程度、好ましくは1～3倍モル量である。

化合物(7)を化合物(1b)に導く反応は、前記化合物(4)と化合物(5)との反応と同様の条件下に行なわれる。

#### 【反応式-5】



【式中、 $R^1$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 及び $n$ は前記に同じ。】

化合物(8)と化合物(5)の反応は、前記反応式-4の化合物(4)と化合物(5)の反応と同様の条件下に行なわれる。

化合物(9)を化合物(10)に導く反応は、2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3-ジチア-2,4-ジフォスフェタン-2,4-

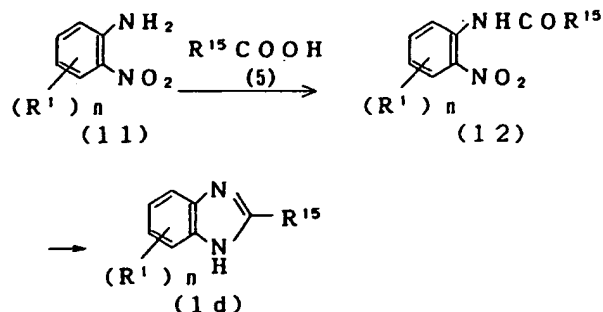
ジサルフィド(Lavesson's Reagent)、五硫化リン等の硫黄化剤の存在下、無溶媒又は適当な溶媒中に行なわれる。ここで使用される溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等の低級アルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチレングリコールモノメチルエーテル等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の極性溶媒又はこれらの混合溶媒等を例示できる。硫黄化剤の使用量は、化合物(9)に対して、通常0.5～2倍モル量、好ましくは0.5～1.5倍モル量とするのがよい。該反応は、通常50～300℃、好ましくは50～250℃付近にて、1～

15時間程度にて終了する。

化合物(10)を化合物(1c)に導く反応は、1, 1, 3, 3-テトラメチルグアニジンの存在下、適当な溶媒中で行なわれる。ここで使用される溶媒としては、前記反応式-5の化合物(9)を化合物(10)に導く反応で用いた溶媒をいずれも使用できる。1, 1, 3, 3-テトラメチルグアニジンの使用量は、化合物(10)に対して、少なくとも等モル～2倍モル量とするのがよい。該反応は、通常室温～200℃、好ましくは室温～150℃付近にて、1～7時間程度にて終了する。

る。該反応は、塩化第一錫、鉄、亜鉛等の金属、鉄、亜鉛、錫もしくは塩化第一錫と塩酸、硫酸等の鉱酸、又は鉄、硫酸第一鉄、亜鉛もしくは錫と水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物、硫化アンモニウム等の硫化物、アンモニア水、塩化アンモニウム等のアンモニウム塩との混合物が還元剤として用いられる。使用され不活性溶媒としては、例えば水、酢酸、メタノール、エタノール、ジオキサン等を例示できる。上記還元反応の条件としては、用いられる還元剤によって適宜選択すればよく、例えば塩化第一錫と塩酸とを還元剤として用いる場合、有利には0～150℃付近、0.5～10時間程度反応を行なうのがよい。還元剤は、原料化合物に対して少なくとも等モル量、通常は等モル～6倍モル量用いられる。

# [反応式-6]

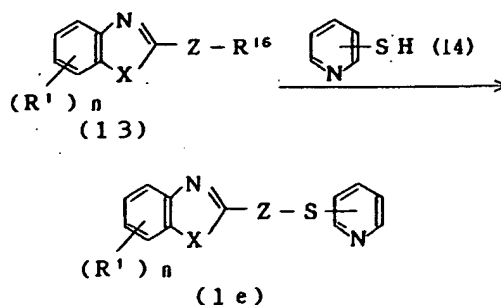


[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>15</sup>及びnは前記に同じ。]

化合物(11)と化合物(5)の反応は、前記反応式-4の化合物(4)と化合物(5)の反応と同様の条件下に行なわれる。

化合物(12)を化合物(1d)に導く反応は、適当な不活性溶媒中、金属、金属もしくは金属塩と酸又は金属もしくは金属塩とアルカリ金属水酸化物、硫化物、アンモニウム塩等との混合物等を還元剤として用いて還元することにより行なわれ

# [反応式-7]



[式中R<sup>1</sup>、X及びnは前記に同じ。Zは低級アルキレン基を示す。R<sup>16</sup>はハロゲン原子、低級アルカンスルホニルオキシ基、アリールスルホニルオキシ基又はアラルキルスルホニルオキシ基を示す。]

R<sup>16</sup>で示されるハロゲン原子は上記したものと同じであり、低級アルカンスルホニルオキシ基としては、具体的にはメタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、イソプロパンスルホニルオキシ、プロパンスルホニルオキシ、ブタンスル

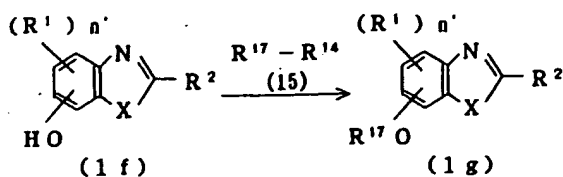
ホニルオキシ、tert-ブタンスルホニルオキシ、ペンタンスルホニルオキシ、ヘキサンスルホニルオキシ基等を例示でき、またアリールスルホニルオキシ基としては、具体的にはフェニルスルホニルオキシ、4-メチルフェニルスルホニルオキシ、2-メチルフェニルスルホニルオキシ、4-ニトロフェニルスルホニルオキシ、4-メトキシフェニルスルホニルオキシ、3-クロルフェニルスルホニルオキシ、 $\alpha$ -ナフチルスルホニルオキシ基等の置換又は未置換のアリールスルホニルオキシ基を例示でき、またアラルキルスルホニルオキシ基としては、具体的にはベンジルスルホニルオキシ、2-フェニルエチルスルホニルオキシ、4-フェニルブチルスルホニルオキシ、4-メチルベンジルスルホニルオキシ、2-メチルベンジルスルホニルオキシ、4-ニトロベンジルスルホニルオキシ、4-メトキシベンジルスルホニルオキシ、3-クロルベンジルスルホニルオキシ、 $\alpha$ -ナフ

チルメチルスルホニルオキシ基等の置換又は未置換のアラルキルスルホニルオキシ基を例示できる。

化合物(13)と化合物(14)の反応は、適当な溶媒中、塩基性化合物の存在下に行なうことができる。使用される溶媒としては反応に影響を与えないものであればいずれも使用可能であり、例えば、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、モノグライム、ジグライム等のエーテル類、アセトン等のケトン類、メチルアセテート、エチルアセテート等のエステル類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等又はそれらの混合溶媒を例示できる。使用される塩基性化合物としては、水酸化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、

炭酸水素カリウム、炭酸銀等の無機塩基、金属ナトリウム、金属カリウム等のアルカリ金属、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート等のアルコールアト類、トリエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン、DBN、DBU、DABCO等の有機塩基を例示できる。該反応は、通常0~150℃、好ましくは0~100℃付近にて、15分~10時間程度で終了する。一般式(14)の化合物の使用量としては、一般式(13)の化合物に対して、通常少なくとも等モル、好ましくは等モル~1.5倍モル量使用するのがよい。

〔反応式-8〕



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、X及び $R^{14}$ は前記に同じ。 $n'$ は0又は1を示す。 $R^{17}$ は低級アルキル基、フリル環上にシクロアルキル基を有することのあるフリル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノチオカルボニル基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基及び水酸基なる群より選ばれた基を1~3個有することのあるフェニル低級アルキル基、又は基

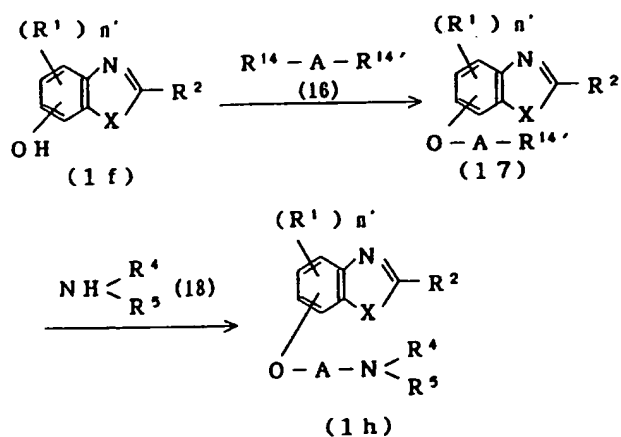
$-A-N < \begin{smallmatrix} R^4 \\ R^5 \end{smallmatrix}$  ( $R^4$ 及び $R^5$ は前記に同じ。)を示す。]

化合物(1f)と化合物(15)の反応は、一般式(1f)の化合物と一般式(15)の化合物との反応は、一般に適当な不活性溶媒中、塩基性化合物の存在下又は不存在下に行なわれる。用いられる不活性溶媒としては例えば水、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、塩化

メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール等の低級アルコール類、酢酸、酢酸エチル、アセトン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。また塩基性化合物としては例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の金属水酸化物、水素化ナトリウム、カリウム、ナトリウム、ナトリウムアミド、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート等の金属アルコラート、ピリジン、エチルジイソプロピルアミン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、DBN、DBU、DABCO等の有機塩基等を挙げることがで

きる。一般式(1f)の化合物と一般式(15)の化合物との使用割合としては、特に限定がなく広い範囲で適宜選択すればよいが、前者に対して後者を少なくとも等モル量程度、好ましくは等モル～10倍モル量程度用いるのがよい。該反応は通常0～200℃程度、好ましくは0～170℃程度にて行なわれ、一般に30分～50時間程度で反応は終了する。該反応の反応系内には、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等のアルカリ金属ハロゲン化物を添加してもよい。

## [反応式-9]



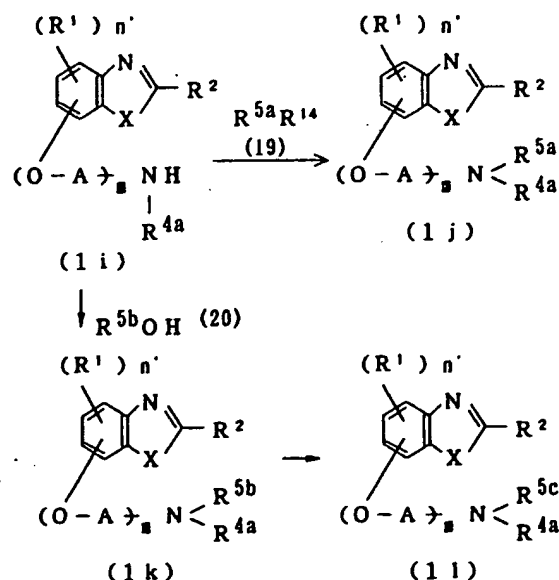
[式中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{14}$ 、 $X$ 、 $n'$ 、 $A$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ は前記に同じ。 $R^{14'}$ はハロゲン原子を示す。]

化合物(1f)と化合物(16)との反応は、前記反応式-8の化合物(1f)と化合物(15)の反応と同様の条件下に行なわれる。

化合物(17)と化合物(18)の反応は、前

記反応式-8の化合物(1f)と化合物(15)の反応と同様の条件下に行なわれる。該反応では塩基性化合物に代えて化合物(18)を大過剰利用してもよい。

## [反応式-10]



〔式中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{14}$ 、 $A$ 、 $X$ 、 $m$ 及び $n'$ は前記に同じ。 $R^{4a}$ は水素原子、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキル基、置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アルカノイル基、置換基として水酸基又はハロゲン原子を有することのある低級アルキル基、シクロアルキル基又は基-

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \ell \text{B}-\text{N} < \begin{array}{c} \text{R}^6 \\ \text{R}^7 \end{array} \quad (\ell、\text{B}、\text{R}^6 \text{ 及び } \text{R}^7 \text{ は前記に同じ。})$$
 を示す。 $R^{5a}$ は、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキル基、置換基として水酸基又はハロゲン原子を有することのある低級アルキル基、シクロアルキル基又は基- $\text{B}-\text{N} < \begin{array}{c} \text{R}^6 \\ \text{R}^7 \end{array}$  ( $\text{R}^6$  及び  $\text{R}^7$  は前記に同じ)を示す。 $R^{5b}$ は置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アルカノイル基又は

しくは等モル〜5倍モル使用するのがよい。使用される溶媒としては、例えば水、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジグライム等のエーテル類又はこれらの混合溶媒等を例示できる。該反応は、通常 $-60 \sim 100^\circ\text{C}$ で、好ましくは $-30 \sim 100^\circ\text{C}$ 付近にて、10分〜5時間程度で終了する。水素化アルミニウムリチウム又はジボランを還元剤として使用する場合は、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジグライム等の無水溶媒を使用するのがよい。還元剤として水素化ホウ素ナトリウムを用いる場合、酢酸等の酸を添加してもよい。

また、一般式(1k)の化合物において $R^{5b}$ が置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アルカノイル基の場合は( $R^{5b'}$ )<sub>2</sub>O

基- $\text{COB}-\text{N} < \begin{array}{c} \text{R}^6 \\ \text{R}^7 \end{array}$  ( $\text{R}^6$  及び  $\text{R}^7$  は前記に同じ)を示す。 $R^{5c}$ はハロゲン原子を有することのある低級アルキル基又は基

$$-\text{B}'-\text{N} < \begin{array}{c} \text{R}^6 \\ \text{R}^7 \end{array} \quad (\text{R}^6 \text{ 及び } \text{R}^7 \text{ は前記に同じ。} \text{B}' \text{ は低級アルキレン基を示す。})$$
 を示す。]

化合物(1i)と化合物(19)の反応は、前記反応式-8の化合物(1f)と化合物(15)の反応と同様の条件下に行なわれる。

化合物(1i)と化合物(20)の反応は、前記反応式-4の化合物(4)と化合物(5)の反応と同様の条件下に行なわれる。

化合物(1k)を化合物(11)に導く反応は、化合物(1k)を還元することにより行なわれる。該還元反応は、適当な溶媒中、水素化還元剤の存在下に行なわれる。使用される還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、ジボラン等を例示できる。還元剤の使用量は、出発原料に対して少なくとも等モル、好ま

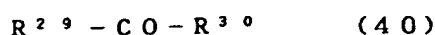
( $R^{5b'}$ は置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アルカノイル基を示す。)等のアルカノイル化剤と化合物(1i)とを、無溶媒又は適当な溶媒中、塩基性化合物の存在下もしくは非存在下、好ましくは存在下に反応させることによっても、これら各化合物を収得することができる。

上記において適当な溶媒としては例えば前述した芳香族炭化水素類、メタノール、エタノール、プロパノール等の低級アルコール類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の他、クロロホルム、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素類、アセトン、ピリジン等を使用できる。塩基性化合物としては例えばトリエチルアミン、ピリジン等の第三級アミン類、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等を例示できる。上記反応はまた酢酸等の溶媒中、硫酸等の鉱酸の存在下を実施することもできる。

低級アルカノイル化剤の使用量は、出発原料に

対して等モル量以上、好ましくは等モル～10倍モル量程度とすればよく、反応は通常0～200℃程度、好ましくは0～150℃程度下に、0.5～15時間程度で完結する。

また、一般式(1j)において $R^{5a}$ が低級アルキル基又はフェニル低級アルキル基である化合物は、化合物(1i)と下記化合物



[ $R^{29}$ 及び $R^{30}$ はそれぞれ水素原子、フェニル基又は低級アルキル基を示す。]

とを反応させることによって、それぞれ得ることができる。

該反応は、無溶媒又は適当な溶媒中、還元剤の存在下に行なわれる。ここで使用される溶媒としては例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、ギ酸、酢酸、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジグライム、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ベンゼン、トルエ

ン、キシレン等の芳香族炭化水素類、又はこれらの混合溶媒を例示できる。還元剤としては例えばギ酸、ギ酸ナトリウム等の脂肪族アルカリ金属塩、水素化硼素ナトリウム、水素化シアノ硼素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム等の水素化還元剤、パラジウム黒、パラジウム炭素、酸化白金、白金黒、ラネーニッケル等の接触還元剤等を例示できる。

還元剤としてギ酸を使用する場合、反応温度は通常室温～200℃程度、好ましくは50～150℃程度付近が適当であり、反応は1～10時間程度にて終了する。ギ酸の使用量は化合物(1i)に対して大過剰量使用するのがよい。

また水素化還元剤を使用する場合、反応温度は通常-30～100℃程度、好ましくは0～70℃程度が適当であり、30分～12時間程度で反応は完結する。還元剤の使用量は、化合物(1i)に対して通常等モル～20倍モル量程度、好まし

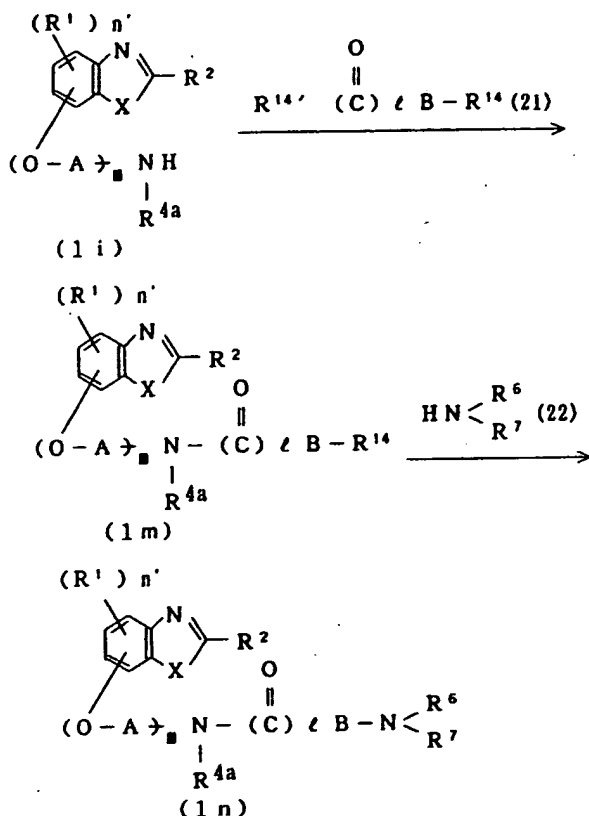
くは1～6倍モル量程度とするのがよい。特に還元剤として水素化アルミニウムリチウムを使用する場合、溶媒としてジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジグライム等のエーテル類、ベンゼン、トルエンキシレン等の芳香族炭化水素類を使用するのが好ましい。

更に接触還元剤を用いる場合は、通常常圧～20気圧程度、好ましくは常圧～10気圧程度の水素雰囲気中で、又はギ酸、ギ酸アンモニウム、シクロヘキセン、抱水ヒドラジン等の水素供与剤の存在下で、通常-30～100℃程度、好ましくは0～60℃程度の温度で反応を行なうのがよく、通常1～12時間程度で反応は終了する。接触還元剤の使用量としては化合物(1i)に対して通常0.1～40重量%、好ましくは1～20重量%程度とするのがよい。

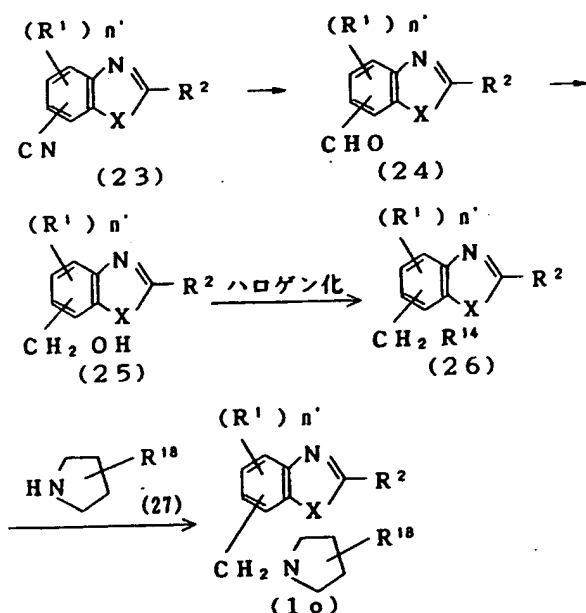
また化合物(40)の使用量としては化合物(1i)に対して通常少くとも等モル量、好まし

くは等モル～大過剰量とするのがよい。該反応で、化合物(1i)の $R^{4a}$ が水素原子を示す場合、化合物(40)と反応して化合物(1i)の $R^{5a}$ 及び $R^{4a}$ が同時に基-CH $\leq \frac{R^{29}}{R^{30}}$ である化合物を得ることもある。

## 【反応式-11】



## 【反応式-12】



【式中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{14}$ 、 $X$  及び  $n'$  は前記に同じ。 $R^{18}$  は水素原子又は置換基として水酸基を有する低級アルキル基を示す。】

【式中、 $R^1$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{14'}$ 、 $R^6$ 、

$R^7$ 、 $A$ 、 $X$ 、 $n'$ 、 $m$  及び  $\ell$  は前記に同じ。】

化合物 (1i) と化合物 (21) の反応及び化合物 (1m) と化合物 (22) の反応は、それぞれ前記反応式-8 の化合物 (1f) と化合物 (15) の反応及び前記反応式-9 の化合物 (17) と化合物 (18) の反応と同様の条件下に行なわれる。

化合物 (23) を化合物 (24) に導く反応は、化合物 (23) を還元することにより行なわれる。該還元反応は、適当な溶媒中、水素化還元剤の存在下により行なわれる。使用される還元剤としては、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化トリエトキシアルミニウムナトリウム、水素化トリ-*t*-ブチルアルミニウムリチウム、水素化トリエトキシアルミニウムナトリウム等の水素化アルキルアルミニウム類、水素化アルミニウムリチウム、水素化〔2-(ジメチルアミノ)エトキシ〕アルミニウムナトリウム、テトラフルオロホウ酸トリエチルオキシニウム-水素化トリエチルシラン等を例示できる。使用される溶媒としては例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジグリム等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素等を例示できる。該反応は通常-60~



100℃、好ましくは-60℃～50℃付近にて、10分～10時間程度にて終了する。水素化アルミニウムリチウムを還元剤として使用する場合は、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジグライム等の無水溶媒を使用するのがよい。還元剤の使用量としては、化合物(23)に対して、少なくとも等モル、好ましくは等モル～3倍モル程度とするのがよい。

化合物(24)を化合物(25)に導く反応は、前記反応式-10の化合物(1k)を化合物

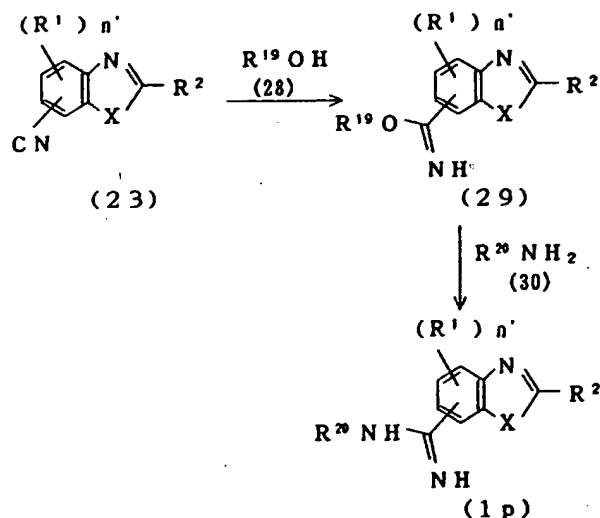
(1l)に導く反応と同様の条件下に行なわれる。

化合物(25)のハロゲン化反応には、通常の水酸基のハロゲン化反応における反応条件がいずれも採用され、例えば適当な不活性溶媒中又は無溶媒にて化合物(25)にハロゲン化剤を反応させればよい。用いられるハロゲン化剤としては、例えば塩酸、臭化水素酸等のハロゲン化水素酸、N,N-ジエチル-1,2,2-トリクロロビニ

ルアミド、五塩化リン、五臭化リン、オキシ塩化リン、チオニルクロリド等が挙げられる。不活性溶媒としては、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、クロロホルム、塩化メチレン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類等が挙げられる。化合物(25)とハロゲン化剤との使用割合は、前者に対して後者を少なくとも等モル、通常は過剰量である。該反応は、通常0～150℃、好ましくは0～120℃にて、10分～15時間程度で行なわれる。

化合物(26)と化合物(27)の反応は、前記反応式-8の化合物(1f)と化合物(15)の反応と同様の条件下に行なわれる。

#### [反応式-13]



[式中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、X及びn'は前記に同じ。R<sup>19</sup>は低級アルキル基、R<sup>20</sup>は水素原子又はフェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキル基をそれぞれ示す。]

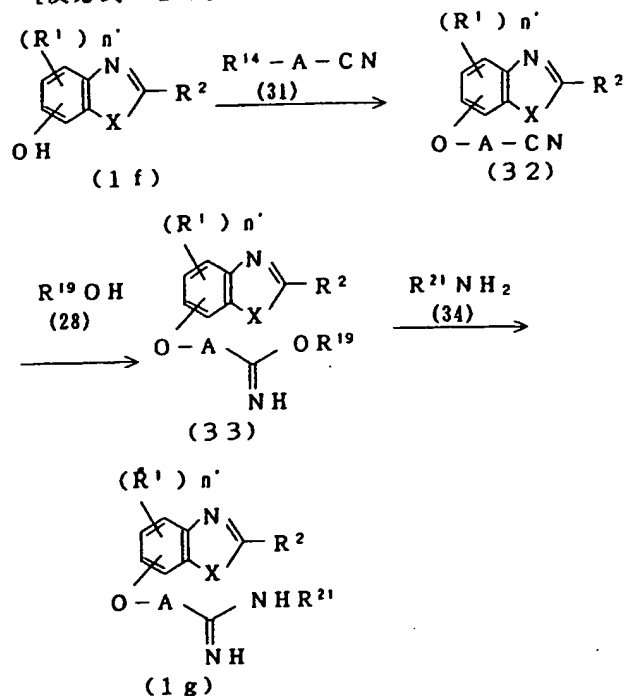
化合物(23)と化合物(28)の反応は、適当な溶媒中もしくは無溶媒で、適当な塩基性化合物もしくは塩化水素ガスの共存下に行なわれる。ここで用いられる溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類等を例示できる。

化合物(28)の使用量は、化合物(23)に対して等モル量以上、好ましくは等モル量～大過剰量程度とするのがよい。更に塩基性化合物としては例えばナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート等の金属アルコラート等が好ましく、特に上記反応に用いられるアルコール類(化合物(28))と同じアルコラートを用いるのが好適である。反応温度は、通常-10～50℃程度、好ましくは0℃～室温付近とするのがよく、反応は一般に1～200時間程度にて終了する。

化合物(29)と化合物(30)の反応に用い

られる溶媒としては例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、アセトン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等又はこれらの混合溶媒等を例示できる。該反応には、塩酸、硫酸、臭化水素酸等の鉱酸を添加してもよい。該反応に用いられる化合物(30)の使用量は、化合物(29)に対して通常等モル量以上、好ましくは等モル～50倍モル量程度の範囲とすればよい。反応は通常0～150℃程度、好ましくは0～100℃付近にて、一般に10分～15時間程度を要して行なわれる。

## [反応式-14]



[式中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{19}$ 、 $A$ 、 $X$  及び  $n'$  は前記に同じ。  $R^{21}$  は水素原子又は低級ア

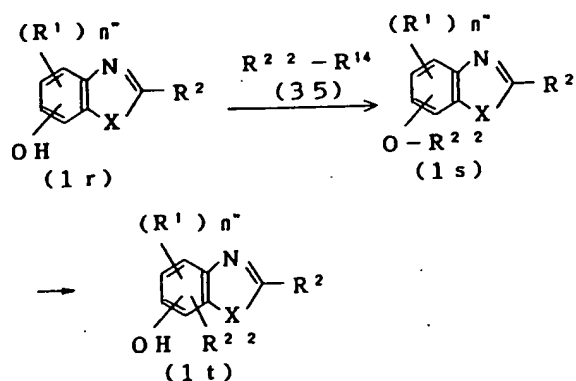
ルキル基を示す。]

化合物(1f)と化合物(31)の反応は、前記反応式-8の化合物(1f)と化合物(15)の反応と同様の条件下行なわれる。

化合物(32)と化合物(28)の反応は、前記反応式-13の化合物(23)と化合物(28)の反応と同様の条件下行なわれる。

化合物(33)と化合物(34)の反応は、前記反応式-13の化合物(29)と化合物(30)の反応と同様の条件下行なわれる。

## [反応式-15]



[式中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $X$  及び  $R^{14}$  は前記に同じ。  
 $n'$  は0又は1を示す。  $R^{22}$  は低級アルキル基又はフェニル環上に置換基として低級アルキル基及び水酸基なる群より選ばれた基を1～3個有することのあるフェニル低級アルキル基を示す。]

化合物(1r)と化合物(35)の反応は、前記反応式-8の化合物(1f)と化合物(15)

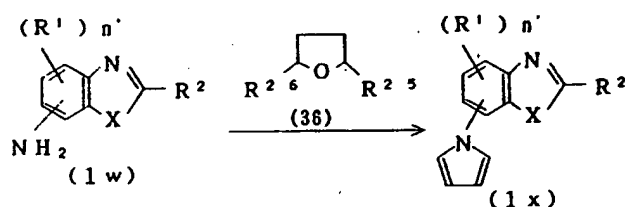
の反応と同様の条件下に行なわれる。

化合物(1s)と化合物(1t)に導く反応は、通常クライゼン転位反応と呼ばれ、この反応は適当な溶媒中で原料化合物を加熱することにより行なわれる。ここで使用される溶媒としては、ジメチルホルムアミド、ジフェニルエーテル、ジメチルアニリン、テトラヒドロナフタレン等の高沸点溶媒を例示できる。該反応は、通常100～250℃、好ましくは150～250℃にて行なわれ、1～30時間程度で終了する。

上記反応で化合物(1s)の基-O-R<sup>2 2</sup>の種類によっては化合物(1r)と化合物(35)の反応と同様の条件下に直接化合物(1t)を得ることもある。

1～30時間程度で終了する。

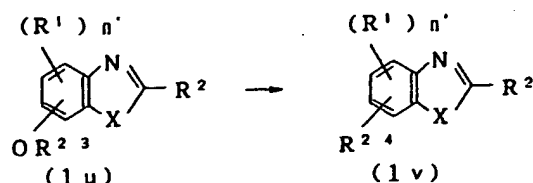
【反応式-17】



【式中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、X及びn'は前記に同じ。R<sup>2 6</sup>及びR<sup>2 5</sup>は、それぞれ低級アルコキシ基を示す。】

化合物(1w)と化合物(36)との反応は、適当な溶媒中、酸の存在下を実施することができる。ここで使用される溶媒としては例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、酢酸、ギ酸等の脂肪酸、これらの混合溶媒

【反応式-16】



【式中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、X及びn'は前記に同じ。

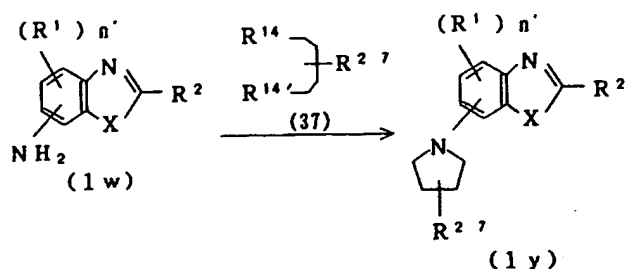
R<sup>2 3</sup>は置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノチオカルボニル基を示す。

R<sup>2 4</sup>は置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノカルボニルチオ基を示す。】

化合物(1u)を化合物(1v)に導く反応は、適当な溶媒中で、原料化合物を加熱することにより行なわれる。ここで使用される溶媒としては、ジメチルホルムアミド、ジフェニルエーテル、ジメチルアニリン、テトラヒドロナフタレン等の高沸点溶媒を例示できる。該反応は、通常100～350℃、好ましくは150～300℃付近にて、

等を挙げることができる。また使用される酸としては例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸等の鉱酸、ギ酸、酢酸、芳香族スルホン酸等の有機酸を例示できる。該反応は通常室温～200℃程度、好ましくは室温～150℃程度にて好適に進行し、一般に0.5～5時間程度で終了する。化合物(36)の使用量としては、化合物(1w)に対して少なくとも等モル、好ましくは等モル～2倍モル量使用するのがよい。

【反応式-18】

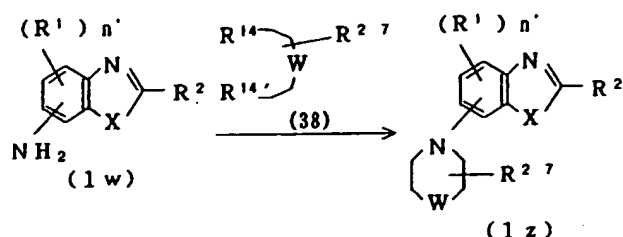


【式中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>14'</sup>、X及びn'は前記に同じ。

は前記に同じ。R<sup>27</sup> は水素原子、低級アルキル基を有することのあるアミノ基、置換基として水酸基を有する低級アルキル基又は置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノカルボニル基を示す。]

化合物(1w)と化合物(37)の反応は、前記反応式-8の化合物(1f)と化合物(15)の反応と同様の条件下に行なわれる。

【反応式-19】

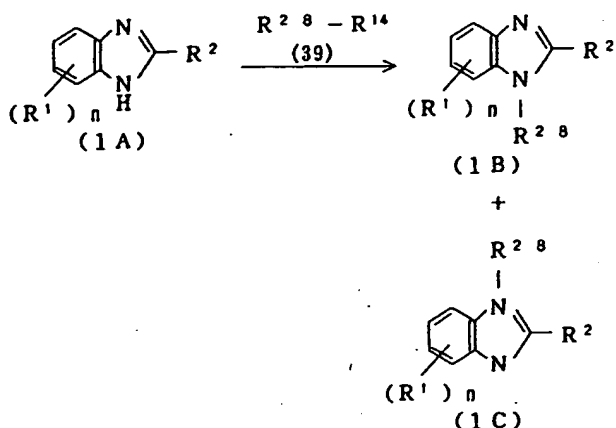


【式中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>14'</sup>、R<sup>27</sup>、X及びn'は前記に同じ。wは基-CH<sub>2</sub>-又は窒素原子を示す。】

化合物との反応は、例えば塩基性化合物の存在下適当な溶媒中にて行なうのがよい。ここで塩基性化合物としては、例えば水酸化ナトリウム、カリウム、ナトリウム、ナトリウムアミド、カリウムアミド等を挙げることができる。また溶媒としては、例えばジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等を挙げることができる。化合物(1A)と化合物(39)との使用割合としては、特に限定がなく広い範囲内で適宜選択すればよいが、通常前者に対して後者を少なくとも等モル程度、好ましくは等モル~2倍モル程度とするのがよい。該反応は、通常0~100℃程度、好ましくは0~70℃付近にて行なわれ、一般に0.5~12時間程度で終了する。

化合物(1w)と化合物(38)の反応は、前記反応式-8の化合物(1f)と化合物(15)の反応と同様の条件下に行なわれる。

【反応式-20】

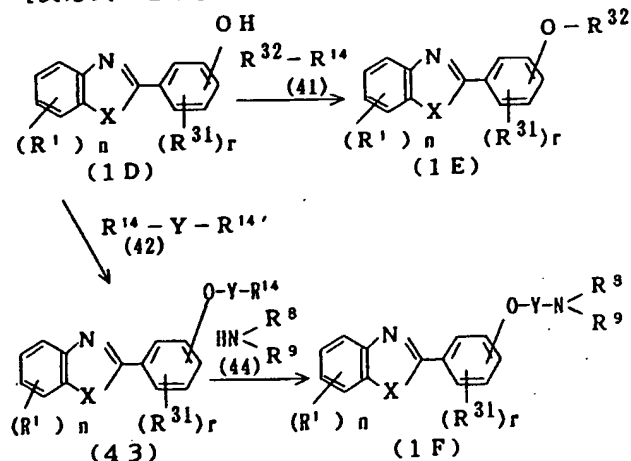


【式中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>14</sup>及びnは前記に同じ。

R<sup>28</sup>は低級アルキル基、低級アルケニル基又はフェニル低級アルキル基を示す。】

一般式(1A)の化合物と一般式(39)の化

【反応式-21】



【式中R<sup>1</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>14</sup>、Y、X及びnは前記に同じ。R<sup>32</sup>はハロゲン原子を有することのある低級アルキル基、又は基

-Y-N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>) (Y、R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>は前記に同じ。)を示す。rは0、1又は2を示す。

R<sup>31</sup>はハロゲン原子を有することのある低級

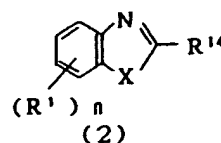
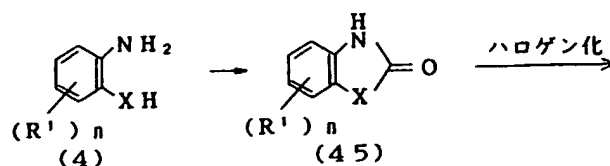
アルコキシ基、低級アルキル基、水酸基、ハロゲン原子又は基  $-O-Y-N\begin{smallmatrix} R^8 \\ R^9 \end{smallmatrix}$  ( $Y$ 、 $R^8$  及び  $R^9$  は前記に同じ。)を示す。]

化合物(1D)と化合物(41)の反応及び化合物(1D)と化合物(42)の反応は、前記反応式-8の化合物(1f)と化合物(15)の反応と同様の条件下に行なわれる。

化合物(43)と化合物(44)の反応は、前記反応式-9の化合物(17)と化合物(18)の反応と同様の条件下に行なわれる。

前記反応式-1で出発原料(2)は例えば、以下の方法にて製造される。

## [反応式-22]



[式中  $R^1$ 、 $X$ 、 $R^{14}$  及び  $n$  は前記に同じ。]

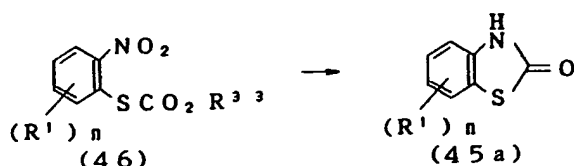
化合物(4)を化合物(45)に導く反応は、適当な溶媒中、カルボニル化剤の存在下に両者を反応させることにより行なわれる。ここで使用される溶媒としては、クロロベンゼン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類を例示できる。カルボニル化剤としては、尿素、 $N$ 、 $N'$ -カルボニルジイミダゾ

ール等を例示できる。該反応は、通常室温～200℃、好ましくは室温～150℃付近にて、1～10時間程度にて終了する。カルボニル化剤の使用量としては、化合物(4)に対して、少なくとも等モル、好ましくは等モル～2倍モル量とするのがよい。

化合物(45)のハロゲン化反応は、前記反応式-12の化合物(25)のハロゲン化反応と同様の条件下に行なわれる。

化合物(45)は以下の反応式の方法により製造されることができる。

## [反応式-23]

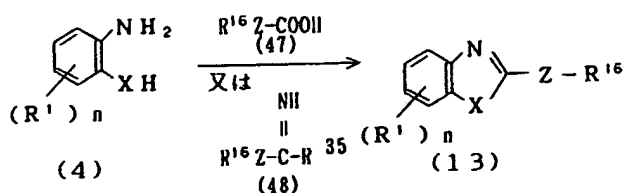


[式中  $R^1$  及び  $n$  は前記に同じ。  $R^3$  は低級アルキル基を示す。]

化合物(46)を化合物(45a)に導く反応は、前記反応式-6の化合物(12)を化合物(1d)に導く反応と同様の条件下に還元後、続いて水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類等の溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート等のアルカリ金属アルコラート類等の存在下通常0～100℃、好ましくは0～70℃付近にて、10分～5時間反応させることにより行なわれる。該反応の反応系内に過酸化水素を添加することにより反応は有利に進行する。

反応式-7の出発原料である化合物(13)は例えば下記反応式に示す方法により製造される。

## [反応式-24]



[式中  $\text{R}^1$ 、 $n$ 、 $\text{X}$ 、 $\text{R}^{16}$  及び  $\text{Z}$  は前記に同じ。  
 $\text{R}^{35}$  は低級アルコキシ基を示す。]

化合物(4)と化合物(47)の反応は、前記反応式-2の化合物(4)と化合物(5)の反応と同様の条件下に行なわれる。

化合物(4)と化合物(48)との反応は、適当な溶媒中に行なわれる。ここで使用される溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、エタノール、メタノール、イソプロパノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロ

フラン、ジオキサン等のエーテル類、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の極性溶媒等を例示できる。該反応は通常  $0 \sim 100^\circ\text{C}$ 、好ましくは室温  $\sim 70^\circ\text{C}$  付近にて  $10 \sim 80$  時間程度にて終了する。

化合物(48)の使用量は、化合物(4)に対して少なくとも等モル、好ましくは等モル  $\sim 3$  倍モル量とするのがよい。

一般式(1)の化合物で、 $\text{R}^1$  の少なくとも一つがニトロ基を示すとき、これを還元することにより  $\text{R}^1$  の少なくとも一つがアミノ基である化合物に導くことができる。

該還元反応は、前記反応式-6の化合物(12)を化合物(1d)に導く反応と同様の条件下に行なわれる。それに加えて、以下に示すような適当な溶媒中接触還元触媒を用いて還元する方法によっても行なわれることができる。

使用される溶媒としては、例えば水、酢酸、メ

タノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル類、 $\text{N}$ 、 $\text{N}$ -ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。また接触還元触媒としては、例えばパラジウム、パラジウム-黒、パラジウム-炭素、白金、酸化白金、亜クロム酸銅、ラネーニッケル等が挙げられる。触媒は、出発原料に対して一般に  $0.02 \sim 1$  倍量程度用いるのがよい。反応温度は、通常  $-20 \sim 150^\circ\text{C}$  付近、好ましくは  $0 \sim 100^\circ\text{C}$  付近、水素圧は通常  $1 \sim 10$  気圧とするのがよく、該反応は一般に  $0.5 \sim 10$  時間程度で終了する。

一般式(1)で  $\text{R}^1$  の少なくとも一つが低級アルコキシ基である化合物又は  $\text{R}^2$  がフェニル環上の置換基の少なくとも一つが低級アルコキシ基で

あるフェニル基のとき、臭化水素酸、塩酸等の酸と水、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等の溶媒との混合物中で、 $30 \sim 150^\circ\text{C}$  で、好ましくは  $50 \sim 120^\circ\text{C}$  に加熱処理することにより、 $\text{R}^1$  の少なくとも一つが水酸基又は  $\text{R}^2$  がフェニル環上の置換基の少なくとも一つが水酸基であるフェニル基である化合物(1)に導くことができる。また、加水分解することによっても  $\text{R}^1$  の少なくとも一つが水酸基又は  $\text{R}^2$  がフェニル環上の置換基の少なくとも一つが水酸基であるフェニル基である化合物(1)を得ることができる。この加水分解は適当な溶媒中酸の存在下に行なわれる。溶媒としては例えば水、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等の低級アルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル等の極性溶媒、これらの混合溶媒等を

挙げることができる。酸としては例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸等の鉱酸類、三弗化ホウ素、塩化アルミニウム、三臭化ホウ素等のルイス酸、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等のヨウ化物、上記ルイス酸とヨウ化物の混合物等を挙げることができる。該反応は通常室温～150℃、好ましくは室温～100℃にて好適に進行し、一般に0.5～20時間程度で終了する。また、ヘキサメチルリン酸トリアミド、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、n-ブタンチオリチウム、t-ブタンチオリチウム等のアルキルチオリチウム塩、エタンチオナトリウム等のアルキルチオアルカリ金属塩等の存在下反応させることによって行なうことができる。

一般式(1)で、 $R^2$ が基 $-N<\begin{smallmatrix} R^{12a} \\ R^{13a} \end{smallmatrix}$

( $R^{12a}$ は低級アルカノイル基、 $R^{13a}$ は水素原子、低級アルキル基又は低級アルカノイル基を示

物、硫酸、塩酸、硝酸等の鉱酸、酢酸、芳香族スルホン酸等の有機酸等の存在下、水、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、酢酸等の溶媒又はそれらの混合溶媒中にて行なわれる。該反応は、通常室温～200℃、好ましくは室温～150℃付近にて進行し、一般に0.5～20時間程度にて終了する。

一般式(1)で $R^2$ が基 $-NH-R^{13a}$

( $R^{13a}$ は前記に同じ。)を有する5又は6員環の飽和の複素環のとき、前記反応式-10の化合物(1i)を化合物(1j)に導く反応と同様の

条件下に反応して、 $R^2$ が基 $-N<\begin{smallmatrix} R^{13a} \\ R^{12b} \end{smallmatrix}$

( $R^{12b}$ は低級アルキル基を示す。)を有する5又は6員環の飽和の複素環に導くことができる。

す。)を有する5又は6員環の飽和の複素環のとき、前記一般式-10の化合物(11c)を化合物(11)に導く反応と同様にして、基

$-N<\begin{smallmatrix} R^{12a} \\ R^{13a} \end{smallmatrix}$ の $R^{12a}$ の部分低級アルキル基である化合物に導くことができる。

一般式(1)で、 $R^2$ が $-N<\begin{smallmatrix} R^{12a} \\ R^{13a} \end{smallmatrix}$ ( $R^{12a}$ 及び $R^{13a}$ は前記に同じ。)を有する5又は6員環の飽和の複素環又は $R^1$ が

$\begin{smallmatrix} \text{O}-A \\ \text{N} \end{smallmatrix} < \begin{smallmatrix} R^{4a} \\ R^{5b} \end{smallmatrix}$ (A、m、 $R^{4a}$ 及び $R^{5b}$ は前記に同じ。)のとき、加水分解することにより、

基 $-N<\begin{smallmatrix} R^{12a} \\ R^{13a} \end{smallmatrix}$ の $R^{12a}$ の部分及び基

$\begin{smallmatrix} \text{O}-A \\ \text{N} \end{smallmatrix} < \begin{smallmatrix} R^{4a} \\ R^{5b} \end{smallmatrix}$ の $R^{5b}$ の部分水素原子である化合物に導くことができる。

この加水分解反応には、通常の加水分解の反応条件をいずれも適用でき、具体的には例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム等の塩基性化合

一般式(1)で $R^2$ が基 $-N<\begin{smallmatrix} R^{10} \\ R^{11} \end{smallmatrix}$ を示し、

$R^{10}$ 及び $R^{11}$ が複素環を形成し、その窒素原子上にフェニル低級アルコキシカルボニル基を有するとき、前記一般式(1)で $R^{12a}$ が低級アルカノイル基である化合物の加水分解反応と同様の条件下に加水分解して、その窒素原子上が水素原子である化合物に導くことができる。

一般式(1)で、 $R^2$ がフェニル環上に少なくとも一つ低級アルキル基を有するフェニル基のとき、メタンスルホン酸、酢酸等の酸中、通常室温～150℃、好ましくは50～120℃付近にて1～7時間程度加熱することによりフェニル環上の少なくとも一つの低級アルキル基が脱アルキル化された化合物を得ることができる。

一般式(1)で $R^2$ がピロリル基であるとき、前記反応式-20の化合物(1A)と化合物

(39)の反応と同様の条件下に反応してピロリル基の1位が低級アルキル化された化合物を得る

ことができる。

一般式(1)で $R^6$ 又は $R^7$ の少なくとも一方が水素原子を示すとき、前記反応式-10の化合物(1i)と化合物(19)の反応と同様の条件下に反応して $R^6$ 又は $R^7$ の少なくとも一方が低級アルキル基である化合物に導くことができる。

一般式(1)で $R^8$ 又は $R^9$ の少なくとも一方が水素原子を示すとき、前記反応式-10の化合物(1i)と化合物(19)との反応と同様の条件下に反応して、 $R^8$ 又は $R^9$ の少なくとも一方が低級アルキル基又はシクロアルキル基である化合物に導くことができる。

一般式(1)で $R^{10}$ 又は $R^{11}$ 或いは $R^{12}$ 又は $R^{13}$ の少なくとも一方が水素原子を示すとき、前記反応式-10の化合物(1i)と化合物(19)との反応と同様の条件下に反応して、 $R^{10}$ 又は $R^{11}$ 或いは $R^{12}$ 又は $R^{13}$ の少なくとも一方が、低級アルキル基である化合物に導くことができる。

また上記一般式(1)のベンズアゾール誘導体の内、酸性基を有する化合物は、薬理的に許容される塩基と塩を形成させることができる。斯かる塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等のアルカリ金属及びアルカリ土類金属の水酸化物を例示できる。

本発明の化合物は、当然に光学異性体、立体異性体を含有するものである。

本発明の化合物は通常、一般的な医薬製剤の形態で用いられる。製剤は通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤等の希釈剤あるいは賦形剤を用いて調製される。この医薬製剤としては各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとして錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤(液剤、懸濁剤等)等が挙げられる。錠剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用で

一般式(1)で $R^{12}$ 又は $R^{13}$ の少なくとも一方が水素原子を示すとき、前記反応式-10の化合物(1i)と化合物(20)との反応条件と同様の条件下に反応して、 $R^{12}$ 又は $R^{13}$ の少なくとも一方が低級アルカノイル基である化合物に導くことができる。

斯くして得られる各々の行程での目的化合物は、通常分離手段により容易に単離精製することができる。該分離手段としては、例えば溶媒抽出法、希釈法、再結晶法、カラムクロマトグラフィー、プレパラティブ薄層クロマトグラフィー等を例示できる。

上記一般式(1)のベンズアゾール誘導体は、薬理的に許容される酸と塩を形成させることができる。斯かる酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸等の無機酸、蔞酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酢酸、リンゴ酸、クエン酸、乳酸等の有機酸を例示できる。

き、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチ



レングリコール等の滑沢剤等が例示できる。更に錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠或いは二重錠、多層錠とすることができる。丸剤の形態に成形するに際して、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナランカンテン等の崩壊剤等が例示できる。坐剤の形態に成形するに際しては、担体として従来公知のものを広く使用でき、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を挙げることができる。注射剤として調製される場合には、液剤、乳剤及び懸濁剤は殺菌され、かつ血液と等張であるのが好ましく、これら液剤、乳剤及び懸濁剤の形態に成

形するに際しては、希釈剤としてこの分野において慣用されているものを全て使用でき、例えば水、乳酸水溶液、エチルアルコール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を挙げることができる。なお、この場合等張性の溶液を調製するに十分な量の食塩、ブドウ糖或いはグリセリンを医薬製剤中に含有せしめてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。更に必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を医薬製剤中に含有せしめてもよい。ペースト、クリーム及びゲルの形態に成形するに際しては、希釈剤として例えば白色ワセリン、パラフィン、グリセリン、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト等を使用できる。

本発明の医薬製剤中に含有されるべき一般式

(1) の化合物又はその塩の量は、特に限定されず広範囲に適宜選択されるが、通常全組成物中1～70重量%とするのがよい。

本発明の医薬製剤の投与方法は特に制限はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に応じた方法で投与される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤の場合には経口投与される。また注射剤の場合には単独で或いはブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、更には必要に応じて単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与される。坐剤の場合には直腸内投与される。

本発明の医薬製剤の投与量は用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等により適宜選択されるが、通常有効成分である一般式(1)の化合物の量は1日当たり体重1kg約0.06～100mgとするのがよく、該製剤は1日に2～4回に分

けて投与することができる。

#### 実施例

以下に製剤例、参考例、実施例及び薬理試験を掲げる。

##### 製剤例1

##### 錠剤の調製

配 合	量 (g)
6-トリフルオロメチル-2-(2-チエニル)ベンズイミダゾール	5
乳糖(日本薬局方品)	50
コーンスターチ(日本薬局方品)	25
結晶セルローズ(日本薬局方品)	25
メチルセルローズ(日本薬局方品)	1.5
ステアリン酸マグネシウム	1

(日本薬局方品)

上記本発明の化合物、乳糖、コーンスターチ及び結晶セルローズを充分混合し、メチルセルローズの5%水溶液で顆粒化し、200メッシュの篩

に通して注意深く乾燥し、これを常法により打錠して錠剤1000錠を調製する。

## 製剤例2

## カプセル剤の調製

配 合	量 (g)
6-ヒドロキシ- (2-メトキシフ ェニル) ベンズチアゾール	10
乳糖 (日本薬局方品)	80
澱粉 (日本薬局方品)	30
滑石 (日本薬局方品)	5
ステアリン酸マグネシウム (日本薬局方品)	1

上記成分を細かく粉末にし、均一な混合物になるように充分攪拌した後所望の寸法を有する径口  
投与用のゼラチンカプセルに充填し、カプセル  
1000個を調製する。

## 製剤例3

## 注射剤の調製

トをその溶液中に溶解し、その溶液に注射用蒸留  
水を加えて最終の容量に調製し、適当なフィルタ  
ーペーパーを用いて滅菌濾過することにより滅菌  
して注射剤を調製する。

## 参考例1

2-メルカプト-4-クロロアニリン30g、  
尿素20gをクロロベンゼン400ccに加え窒素  
雰囲気下、130℃で6時間加熱攪拌した。デカ  
ンテーションして溶媒を除き残渣の結晶を濾取、  
ジエチルエーテルで洗浄し、無色針状晶17.8  
gの6-クロロベンズチアゾール-2-オンを得  
た。

融点: 192~195℃

## 参考例2

6-クロロベンズチアゾール-2-オン5gを  
オキシ塩化リン30ccに加え10時間加熱還流し  
た。氷水にかけクロロホルムで抽出した。クロロ  
ホルム層を水洗、乾燥 (硫酸マグネシウム) し、

配 合	量 (g)
6- (ジメチルアミノカルボニルチオ) -2- (1-メチル-2-ピロリル) ベンズチアゾール	1
ポリエチレングリコール (分子量: 4000) (日本薬局方品)	0.3
塩化ナトリウム (日本薬局方品)	0.9
ポリオキシエチレンソルビタンモノ オレート (日本薬局方品)	0.4
メタ重亜硫酸ナトリウム	0.1
メチル-パラベン (日本薬局方品)	0.18
プロピル-パラベン (日本薬局方品)	0.02
注射用蒸留水	100 (cc)

上記パラベン類、メタ重亜硫酸ナトリウム及び  
塩化ナトリウムを攪拌しながら80℃で上記の約  
半量の蒸留水に溶解し、その溶液を40℃まで冷  
却し、本発明の化合物、ポリエチレングリコール  
及びポリオキシエチレンソルビタンモノオレエー

減圧下、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラム  
クロマトグラフィー (塩化メチレン) で精製し、  
n-ヘキサンから再結晶し、無色針状晶の2, 6  
-ジクロロベンズチアゾール2.7gを得た。

融点: 93~94℃

参考例2と同様にして以下の化合物を得る。

- 2, 7-ジクロロベンズチアゾール  
融点: 49~50℃ (n-ヘキサンより再結  
晶)、無色針状
- 2, 6-ジクロロ-4-メチルベンズチアゾ  
ール  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ:  
2.67 (3H, s)  
7.28 (1H, m)  
7.58 (1H, m)
- 2, 5-ジクロロベンズチアゾール  
融点: 65~66℃ (n-ヘキサンより再結  
晶)、無色板状

○ 2-クロロ-6-(1-ピペリジニル)ベンズチアゾール

融点: 66~67℃ (酢酸エチル-n-ヘキサンより再結晶)、淡黄色プリズム状

○ 2-クロロ-6-エトキシ-4-ニトロベンズチアゾール

融点: 174.5~175.5℃ (クロロホルム-n-ヘキサンより再結晶)、

淡黄色針状

○ 2-クロロ-6-メトキシ-5-ニトロベンズチアゾール

淡褐色プリズム状 (塩化メチレン-n-ヘキサンより再結晶)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ:

1.52 (3H, t, J=7Hz)

4.22 (2H, q, J=7Hz)

7.40 (1H, s)

8.33 (1H, s)

H<sub>2</sub>)

7.63 (1H, d, J=8.4Hz)

11.5 (1H, br-s)

参考例4

2-クロロ-4-ニトロアニリン25g、トリエチルアミン22gをクロロホルム300mlに加え氷冷下、o-メトキシベンゾイルクロライド29.6gの塩化メチレン溶液30mlを滴下し、室温にて終夜撹拌した。クロロホルムを留去し、残渣に水を加えて結晶化させ、エタノールを加えろ取した。エタノールで洗浄し、乾燥し、3-クロロ-4-(o-メトキシベンゾイルアミノ)ニトロベンゼン28gを得た。

参考例5

3-クロロ-4-(o-メトキシベンゾイルアミノ)ニトロベンゼン28g、五硫化リン22gをトルエン300mlに加え、100℃で終夜加熱撹拌した。氷水にあげクロロホルムで抽出した。

参考例3

2-エトキシカルボニルメチオ-5-クロロニトロベンゼン5g及び還元鉄5.3gをメタノール40mlに加え加熱還流下、濃塩酸10mlを30分で滴下した。その後1時間毎に濃塩酸10mlを滴下し、3時間加熱還流した。反応液を熱時セライトろ過し残分をアセトンで洗浄した。母液及びアセトン洗浄液を濃縮し、水を加え析出晶をろ取した。析出晶を水酸化ナトリウム0.6gを含む50mlの水に加え更に0.5時間撹拌した。そこに28%過酸化水素水3滴、及び活性炭0.5gを加え、更に0.5時間撹拌した。不溶物をろ去し母液を10%塩酸で中和し析出晶をろ取、水洗後、乾燥し白色粉末の5-クロロベンズチアゾール-2-オン2.4gを得た。

NMR: δ ppm (DMSO-d<sub>6</sub>):

7.13 (1H, d, J=2.1Hz)

7.20 (1H, d-d, J=2.1, 8.3

クロロホルム層を水洗、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、減圧下、溶媒を留去した。残渣をエタノールより再結晶し橙色針状晶の3-クロロ-4-(o-メトキシチオベンゾイルアミノ)ニトロベンゼン19.7gを得た (融点: 132~136℃)。

参考例6

4-ヒドロキシ-3-tert-ブチル安息香酸2gを塩化チオニル20mlに加え、ジメチルホルムアミド1滴を加え室温下、2時間撹拌した。減圧下濃縮後、乾燥クロロホルムを加え、3回共沸させた。このものを乾燥クロロホルム5mlに溶解後、4-シアノ-2-プロモアニリン1.89g、4-ジメチルアミノピリジン0.12g、ピリジン10mlの混合物中に室温にて滴下した。室温下、終夜撹拌後、減圧下、ピリジンを留去した。エタノールを加え、析出晶をろ取、エタノール: ジエチルエーテル=1:2で洗浄した。エタノールより再結晶し、白色粉末の3-プロモ-4-(4-

メトキシ-3-*t*-ブチルベンゾイルアミノ)ベンゾニトリル2.93gを得た。

融点: 181~182℃

#### 参考例7

3-ブロモ-4-(4-メトキシ-3-*t*-ブチルベンゾイルアミノ)ベンゾニトリル2.7g、2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3-ジチア-2,4-ジフォスフェタン-2,4-ジスルフィド2.82gをキシレン100ccに加え、110℃で2時間加熱撹拌した。減圧下キシレンを留去後、飽和重曹水を加え、塩化メチレン抽出した。塩化メチレン層を水洗、乾燥(硫酸ナトリウム)し、減圧下、溶媒を留去した。エタノール-*n*-ヘキサンより再結晶し、黄色針状晶1.5gの3-ブロモ-4-(4-メトキシ-3-*t*-ブチルベンゾイルアミノ)ベンゾニトリルを得た。

融点188~189℃

乾燥(硫酸ナトリウム)し、減圧下、溶媒留去した。残渣に*n*-ヘキサンを加え、結晶化させた後、濾取、乾燥し、白色粉末の2-クロロ-5-トリフルオロメチルベンズイミダゾール0.9gを得た。

#### 参考例10

2-アミノ-4-クロロアニリン14.3gの塩化メチレン溶液(300cc)に氷冷下、クロロアセトイミド酸メチル・塩酸塩18.7gを少量ずつ添加した。添加後、室温下2日間撹拌後、更にクロロアセトイミド酸メチル・塩酸塩10gを添加した。更に1日撹拌後、塩化メチレン層を飽和重曹水、水で洗浄後、乾燥(硫酸ナトリウム)した。減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル:*n*-ヘキサン=1:1:1)で精製し、クロロホルム-*n*-ヘキサンの再結晶し、淡褐色粉末の2-クロロメチル-5-クロロベンズイミダゾール

上記参考例5又は7と同様にして3-クロロ-4-(4-メトキシ-3-*t*-ブチルチオベンゾイルアミノ)ニトロベンゼンを得る。

融点: 185℃(昇華)、

無色鱗片状(キシレンより再結晶)

#### 参考例8

3,4-ジアミノベンズトリフルオライド1.2g、N,N'-カルボニルジイミダゾール1.4gを無水テトラヒドロフラン20ccに加え、窒素気流下、9時間加熱還流した。水にあげ、析出物を濾取、水洗、乾燥し、白色粉末の5-トリフルオロメチル-2-ベンズイミダゾロン1.3gを得た。

#### 参考例9

5-トリフルオロメチル-2-ベンズイミダゾロン1.3gをオキシ塩化磷20ccに加え、3時間加熱還流した。減圧下濃縮後、残渣に水を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗、

1.3gを得た。

NMR:  $\delta$  ppm (CDCl<sub>3</sub>):

4.85 (2H, s)

7.27 (1H, d-d, J=2, 8.5 Hz)

7.33~7.90 (2H, m)

9.96 (1H, br-s)

#### 参考例11

2-アミノ-4-クロロアニリン2.9g、クロロ酢酸2.5gを4N-塩酸50ccに加え、2時間加熱還流した。アンモニア水で中和し、水を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗、乾燥(硫酸ナトリウム)し、減圧下、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=30:1)で精製し、淡黄色結晶の2-クロロメチル-5-クロロベンズイミダゾール0.6gを得た。

NMR:  $\delta$  ppm (CDCl<sub>3</sub>):

4.85 (2H, s)

7. 27 (1H, d-d, J = 2, 8. 5 Hz)  
 7. 33~7. 90 (2H, m)  
 9. 96 (1H, br-s)

## 参考例12

3-ニトロ-4-アミノベンゾトリフルオライド4g、4-ジメチルアミノピリジン0. 12gのピリジン溶液40mlに2-テノイルクロライド3. 4gを滴下した。室温下3時間攪拌後氷水にあげ析出物を濾取した。結晶を酢酸エチルに溶かし、1N塩酸、水、飽和重曹水、水で洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)した。減圧下濃縮後、酢酸エチル-n-ヘキサンより再結晶し、黄色針状晶の3-ニトロ-4-(2-テノイルアミノ)-ベンゾトリフルオライド1. 6gを得た。

## 参考例13

4-ニトロ-o-フェニレンジアミン1g、4-ジメチルアミノピリジン40mgをピリジン100mlに溶解させ氷冷下、2-テノイルクロライド

-6-(3-エトキシ-3-イミノプロポキシ)ベンズチアゾール2. 2gを得た。

NMR:  $\delta$  ppm (CDCl<sub>3</sub>):

1. 30 (3H, t, J = 7 Hz)  
 1. 51 (18H, s)  
 2. 10 (2H, m)  
 2. 48 (2H, t, J = 7 Hz)  
 4. 06 (2H, t, J = 7 Hz)  
 4. 13 (2H, q, J = 7 Hz)  
 5. 54 (1H, s)  
 7. 03 (1H, d-d, J = 9, 2. 5 Hz)  
 7. 31 (2H, d, J = 2. 5 Hz)  
 7. 85 (2H, s)  
 7. 90 (2H, d, J = 9 Hz)

## 実施例1

2, 6-ジクロロベンズチアゾール1g、ピペラジン4. 2gを $\alpha$ -ピコリン30mlに加え100℃で5時間加熱攪拌した。減圧下濃縮後、

0. 96gを滴下した。室温にて終夜攪拌後、ピリジンを減圧下留去した。5%塩酸を加え塩化メチレン抽出し、有機層を水洗、乾燥(硫酸マグネシウム)し、減圧下濃縮した。析出した結晶を濾取、塩化メチレンより再結晶し、黄色粒状晶の2-(2-テノイルアミノ)-5-ニトロアニリン1gを得た。

融点: 204~205℃

## 参考例14

2-(3, 5-t-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-6-(3-シアノプロポキシ)ベンズチアゾール2gをクロロホルム100ml、エタノール10mlの混液に加えメタノール-氷冷下、塩酸ガスを通じた。5℃で一晩放置後、冷水酸化ナトリウム溶液にあげ、クロロホルム抽出した。クロロホルム層を水洗、乾燥(硫酸ナトリウム)し、減圧下、溶媒留去し、淡緑色油状物の2-(3, 5-ジ-t-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)

残渣に水を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗、乾燥(硫酸ナトリウム)し、減圧下、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=8:1)で精製し、塩酸を加え、濃縮乾固した。含水エタノールより再結晶して、無色板状晶の2-ビペラジノ-6-クロロベンズチアゾール・塩酸塩0. 31gを得た。

NMR:  $\delta$  ppm (DMSO-d<sub>6</sub>):

3. 2~3. 4 (4H, m)  
 3. 8~4. 0 (4H, m)  
 7. 35 (1H, d-d, J = 2. 1, 8. 6 Hz)  
 7. 51 (1H, d, J = 8. 6 Hz)  
 7. 99 (1H, d, J = 2. 2 Hz)

## 実施例2

2-クロロ-6-トリフルオロメチルベンズイミダゾール0. 6gを3-クロロアニリン5mlに

加え、窒素雰囲気下、140℃で2時間、加熱攪拌した。減圧下濃縮後、残渣に水を加え塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を水洗、乾燥（硫酸ナトリウム）し、減圧下、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝20：1）で精製し、アセトン中、硫酸塩とした後、含水エタノールより再結晶し、白色粉末の2-（3-クロロフェニルアミノ）-6-トリフルオロメチルベンズイミダゾール・硫酸塩0.3gを得た。

融点：247～250℃（分解）

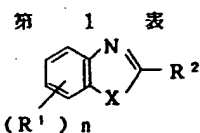
#### 実施例3

2,6-ジクロロベンズチアゾール3g、4-アセトアミドピペリジン・塩酸塩5g及びDBU 2mlを2,6-ルチジン50mlに加え100℃で8時間加熱攪拌した。減圧下濃縮後、残渣に水を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗、乾燥（硫酸ナトリウム）し、減圧下、溶媒

留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝20：1）で精製した。クロロホルムより再結晶して、無色針状品の2-（4-アセトアミドピペリジノ）-6-クロロベンズチアゾール2.5gを得た。

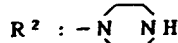
融点：234～235℃

実施例1、2及び3と同様にして適当な出発原料を用いて下記第1表に示す化合物を得る。



#### 実施例4

構造



n : 1

X : S

結晶形：淡褐色粉末状

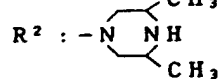
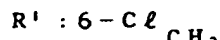
再結晶溶媒：エタノール-ジエチルエーテル

融点：215～218℃（分解）

形態：3HCl

#### 実施例5

構造



n : 1

X : S

結晶形：無色針状

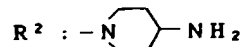
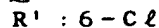
再結晶溶媒：酢酸エチル-n-ヘキサン

融点：99～100℃

形態：遊離

#### 実施例6

構造



n : 1

X : S

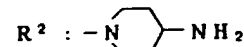
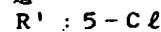
結晶形：褐色鱗片状 再結晶溶媒：エタノール-水

融点：300℃以上 NMR分析結果：1)

形態：HCl

#### 実施例7

構造



n : 1

X : S

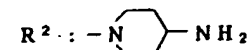
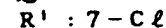
結晶形：無色針状 再結晶溶媒：エタノール-水

融点：320℃以上 NMR分析結果：2)

形態：HCl

#### 実施例8

構造



n : 1

X : S

結晶形：無色針状 再結晶溶媒：エタノール-水

融点：320℃以上 NMR分析結果：3)

形態：HCl

## 実施例9

構造

 $R^1 : 4, 6\text{-diCl}$  $R^2 : -\text{N} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{NH}_2$  $n : 2$  $X : S$ 

結晶形：無色鱗片状

再結晶溶媒：エタノール-水

融点：300℃以上 NMR分析結果：4)

形態：2HCl

## 実施例10

構造

 $R^1 : 4, 6\text{-diCl}$  $R^2 : -\text{N} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{NHCOCH}_3$  $n : 2$  $X : S$ 

結晶形：無色針状

再結晶溶媒：クロロホルム-ジエチルエーテル

融点：252~253℃

形態：遊離

## 実施例11

構造

 $R^1 : 6\text{-OCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$  $R^2 : -\text{N} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{NHCOCH}_3$  $n : 1$  $X : S$ 

結晶形：無色針状

再結晶溶媒：ジクロロメタン-n-ヘキサン

融点：147~148.5℃

形態：遊離

## 実施例12

構造

 $R^1 : 6\text{-Cl}$  $R^2 : -\text{N} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{NHC}_2\text{H}_5$  $n : 1$  $X : S$ 

結晶形：白色粉末状

再結晶溶媒：エタノール-水

融点：300~302℃

形態：HCl

## 実施例13

構造

 $R^1 : 6\text{-Cl}$  $R^2 : -\text{N} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{N} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4$  $n : 1$  $X : S$ 

結晶形：白色粉末状

再結晶溶媒：ジクロロメタン-n-ヘキサン

融点：166~167℃

形態：遊離

## 実施例14

構造

 $R^1 : 6\text{-Cl}$  $R^2 : -\text{N} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$  $n : 1$  $X : S$ 

結晶形：白色粉末状

再結晶溶媒：エタノール-水

融点：285℃(分解)

形態：HCl

## 実施例15

構造

 $R^1 : 4\text{-CH}_3, 6\text{-Cl}$  $R^2 : -\text{N} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$  $n : 2$  $X : S$ 

結晶形：白色粉末状

再結晶溶媒：エタノール-酢酸エチル

融点：262~266℃

形態：2HCl

## 実施例16

構造

 $R^1 : 6\text{-N} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4$  $R^2 : -\text{N} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$  $n : 1$  $X : S$ 

結晶形：白色粉末状

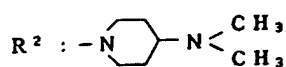
再結晶溶媒：イソプロピルアルコール-水

融点：292~293℃(分解)

形態：2HCl

## 実施例 17

構造



n: 1

X: S

結晶形: 白色粉末状

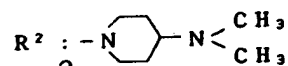
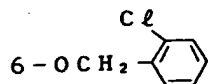
再結晶溶媒: イソプロピルアルコール-水

融点: 244~245℃

形態: HCl

## 実施例 18

構造



n: 2

X: S

結晶形: 白色粉末状

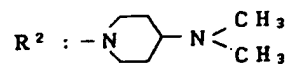
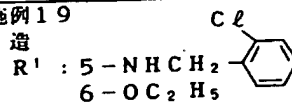
再結晶溶媒: エタノール-塩酸

融点: 215~217℃ (分解)

形態: 2HCl

## 実施例 19

構造



n: 2

X: S

結晶形: 無色針状

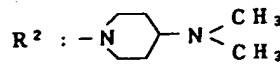
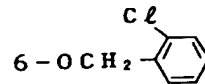
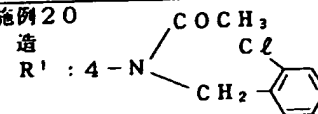
再結晶溶媒: 酢酸エチル-n-ヘキサン

融点: 158.5~161.5℃

形態: 遊離

## 実施例 20

構造



n: 2

X: S

結晶形: 無色針状

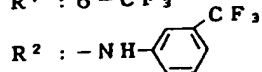
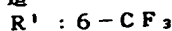
再結晶溶媒: クロロホルム-n-ヘキサン

融点: 180~181℃

形態: 遊離

## 実施例 21

構造



n: 1

X: NH

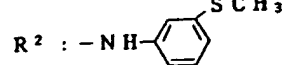
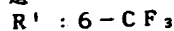
結晶形: 淡黄色不定形

NMR分析結果: 5)

形態: 遊離

## 実施例 22

構造



n: 1

X: NH

結晶形: 淡桃色粉末状

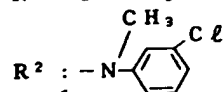
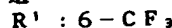
再結晶溶媒: エタノール-n-ヘキサン

融点: 222~224℃ (分解)

形態: (COOH)<sub>2</sub>

## 実施例 23

構造



n: 1

X: NH

結晶形: 無色針状

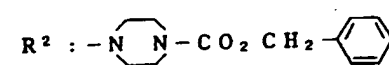
再結晶溶媒: ジクロロメタン-n-ヘキサン

融点: 213~215.5℃

形態: 遊離

## 実施例 24

構造



n: 1

X: S

結晶形: 黄色粉末状

再結晶溶媒: クロロホルム-ジエチルエーテル

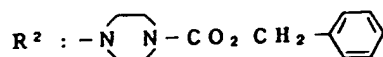
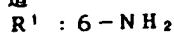
融点: 186~190℃

形態: 遊離



## 実施例25

構造



n : 1

X : S

結晶形：淡黄色鱗片状

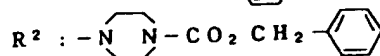
再結晶溶媒：エタノール

融点：126~129℃

形態：遊離

## 実施例26

構造



n : 1

X : S

結晶形：無色針状

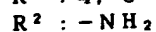
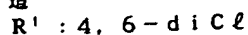
再結晶溶媒：エタノール-n-ヘキサン

融点：111~114℃

形態：遊離

## 実施例27

構造



n : 2

X : S

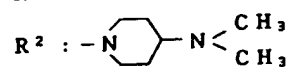
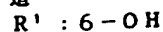
結晶形：白色粉末状

NMR分析結果：6)

形態：遊離

## 実施例28

構造



n : 1

X : S

結晶形：白色粉末状

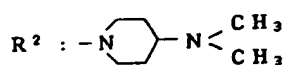
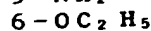
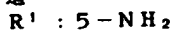
再結晶溶媒：エタノール-水

NMR分析結果：7)

形態：遊離

## 実施例29

構造



n : 2

X : S

結晶形：淡黄色針状

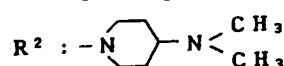
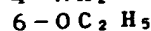
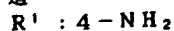
再結晶溶媒：酢酸エチル

融点：149~151℃

形態：遊離

## 実施例30

構造



n : 2

X : S

結晶形：無色針状

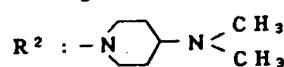
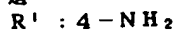
再結晶溶媒：酢酸エチル-n-ヘキサン

融点：142~143℃

形態：遊離

## 実施例31

構造



n : 2

X : S

結晶形：灰色粉末状

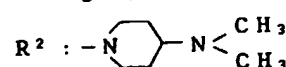
再結晶溶媒：ジメチルホルムアミド-ジエチルエーテル

融点：255~260℃

形態：遊離

## 実施例32

構造



n : 2

X : S

結晶形：無色針状

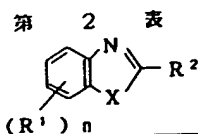
再結晶溶媒：メタノール-水

融点：230~232℃

形態：遊離

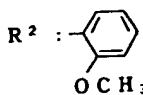
## 実施例 33

2-アミノ-5-エトキシチオフェノール 5 g  
及びピリジン 3.5 g をトルエン 120 ml を懸濁  
撹拌下、o-メトキシベンゾイルクロライド 6 g  
を滴下した。8時間加熱還流後、水にあげ、クロ  
ロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗、乾  
燥（硫酸ナトリウム）し、減圧下、溶媒留去した。  
残渣にエタノールを加え、析出晶を濾取した。得  
られた結晶をメタンスルホン酸 60 ml に溶解し、  
五酸化リン 6 g を加え 80℃ で 4 時間加熱撹拌し  
た。氷水にあげクロロホルムで抽出し、クロロホ  
ルム層を水洗、乾燥（硫酸ナトリウム）し、減圧  
下、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロ  
マトグラフィー（塩化メチレン：n-ヘキサン＝  
1：1）で精製した。n-ヘキサンより再結晶し、  
淡青色針状品の 2-(2-クロロフェニル)-6-  
エトキシベンズチアゾール 1.6 g を得た。  
融点：75～75.5℃



## 実施例 35

構造

R<sup>1</sup> : 6-OH

n : 1 X : S

結晶形：淡黄色プリズム状

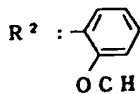
再結晶溶媒：エタノール-水

融点：190～195℃

形態：遊離

## 実施例 36

構造

R<sup>1</sup> : 6-O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N<CH<sub>3</sub>

n : 1 X : S

結晶形：白色粉末状

再結晶溶媒：エタノール

融点：163～164℃

形態：(COOH)<sub>2</sub>

## 実施例 34

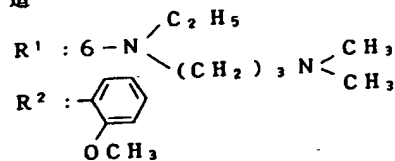
2-(2-チノイルアミノ)-5-ニトロアニ  
リン 0.1 g を 6N 塩酸 3 ml に加え、0.5 時間  
加熱還流した。水を加え、放冷して析出晶を濾取、  
水より再結晶し無色針状品の 2-(2-チエニル)-  
6-ニトロベンズイミダゾール・塩酸塩 70 mg  
を得た。

融点：150～152℃

実施例 33 及び実施例 34 と同様にして適当な  
出発原料を用いて、下記第 2 表に示す各化合物を  
得た。また該化合物の NMR 分析結果を下記第 3  
表に示す。

## 実施例 37

構造



n : 1 X : S

結晶形：淡黄色粉末状

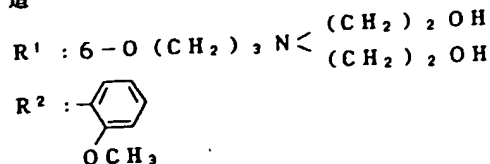
再結晶溶媒：エタノール

融点：180.5～183℃ (分解)

形態：(COOH)<sub>2</sub>

## 実施例 38

構造



n : 1 X : S

結晶形：無色プリズム状

再結晶溶媒：n-ヘキサソ-ジエチルエーテル

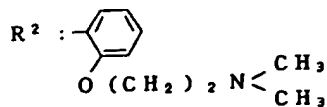
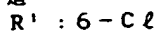
融点：83.0～85.5℃

形態：遊離



## 実施例47

構造



結晶形：白色粉末状

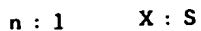
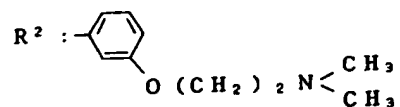
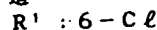
再結晶溶媒：エタノール-水

融点：179~180℃

形態：遊離

## 実施例48

構造



結晶形：白色粉末状

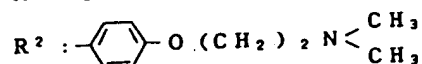
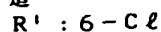
再結晶溶媒：エタノール-水

融点：226.5~228℃ (分解)

形態：(COOH)<sub>2</sub>

## 実施例49

構造



結晶形：無色針状

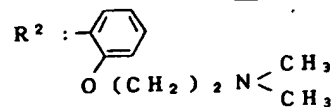
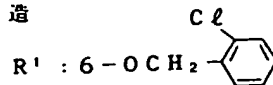
再結晶溶媒：ジクロロメタン-n-ヘキサン

融点：122~123℃

形態：遊離

## 実施例50

構造



結晶形：白色粉末状

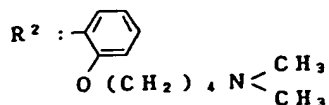
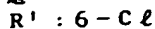
再結晶溶媒：エタノール-水

融点：89.5~91.5℃

形態：遊離

## 実施例51

構造



結晶形：淡黄色粉末状

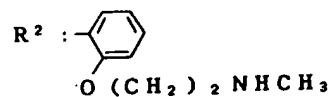
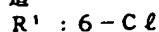
再結晶溶媒：エタノール-n-ヘキサン

融点：173~176℃

形態：HCl

## 実施例52

構造



結晶形：白色粉末状

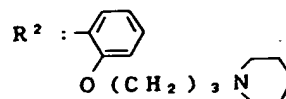
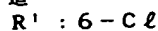
再結晶溶媒：エタノール-水

融点：226~227℃ (分解)

形態：(COOH)<sub>2</sub>

## 実施例53

構造



結晶形：無色針状

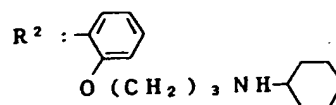
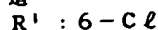
再結晶溶媒：エタノール-水

融点：250~252℃ (分解)

形態：HCl

## 実施例54

構造



結晶形：無色針状

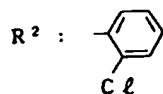
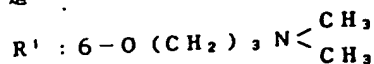
再結晶溶媒：ジクロロメタン-n-ヘキサン

融点：254~256℃

形態：遊離

## 実施例55

構造



n : 1 X : S

結晶形：無色鱗片状

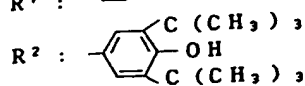
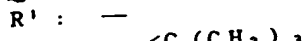
再結晶溶媒：エタノール-水

融点：183.5~185℃

形態：(COOH)<sub>2</sub>

## 実施例56

構造



n : 0 X : S

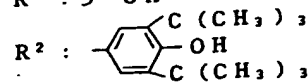
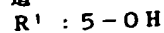
結晶形：無色プリズム状

再結晶溶媒：n-ヘキサン

融点：97.5~99.5℃ 形態：遊離

## 実施例57

構造



n : 1 X : S

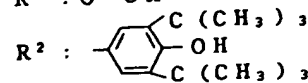
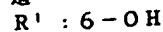
結晶形：無色針状

再結晶溶媒：n-ヘキサン-酢酸エチル

融点：240℃ (昇華) 形態：遊離

## 実施例58

構造



n : 1 X : S

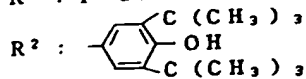
結晶形：無色針状

再結晶溶媒：n-ヘキサン-酢酸エチル

融点：289~291℃ (分解) 形態：遊離

## 実施例59

構造



n : 1 X : S

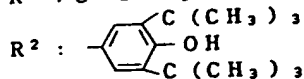
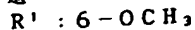
結晶形：無色粉末状

再結晶溶媒：n-ヘキサン-酢酸エチル

融点：179~180℃ 形態：遊離

## 実施例60

構造



n : 1 X : S

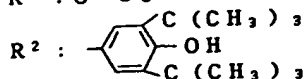
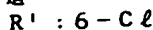
結晶形：無色針状

再結晶溶媒：n-ヘキサン

融点：170.5~171.5℃ 形態：遊離

## 実施例61

構造



n : 1 X : S

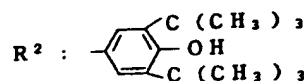
結晶形：無色針状

再結晶溶媒：n-ヘキサン-酢酸エチル

融点：163.5~164℃ 形態：遊離

## 実施例62

構造



n : 1 X : S

結晶形：白色粉末状

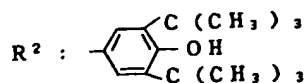
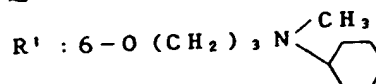
再結晶溶媒：酢酸エチル-n-ヘキサン

融点：205~220℃ NMR分析結果：8)

形態：遊離

## 実施例63

構造



n : 1 X : S

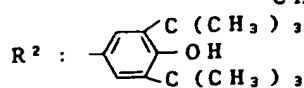
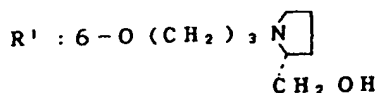
結晶形：淡黄色不定形

NMR分析結果：9)

形態：遊離

## 実施例64

構造



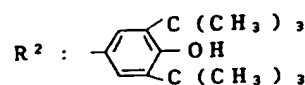
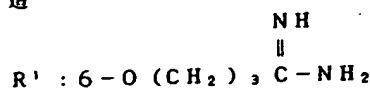
n : 1 X : S

結晶形 : 淡黄色不定形  
NMR分析結果 : 10)

形態 : 遊離

## 実施例65

構造



n : 1 X : S

結晶形 : 淡緑色針状

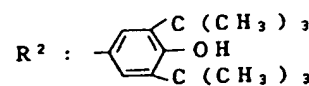
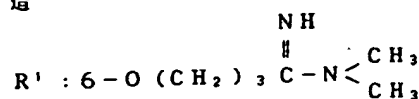
再結晶溶媒 : 2-プロパノール-ジエチルエーテル

融点 : 185~187℃

形態 : HCl

## 実施例66

構造



n : 1 X : S

結晶形 : 淡緑色粉末状

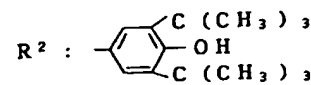
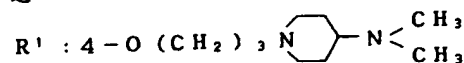
再結晶溶媒 : 2-プロパノール-ジエチルエーテル

融点 : 247~250℃

形態 : HCl

## 実施例67

構造



n : 1 X : S

結晶形 : 黄色粉末状

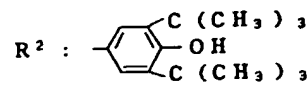
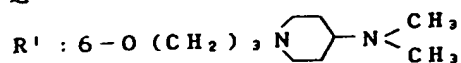
再結晶溶媒 : ジクロロメタン-n-ヘキサン

融点 : 104~106℃

形態 : 遊離

## 実施例68

構造



n : 1 X : S

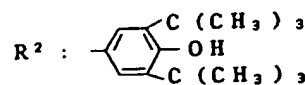
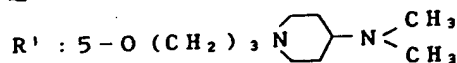
結晶形 : 白色粉末状

融点 : 136~137℃ MMR分析結果 : 11)

形態 : 遊離

## 実施例69

構造



n : 1 X : S

結晶形 : 黄色粉末状

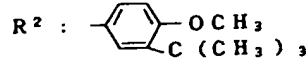
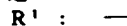
再結晶溶媒 : ジクロロメタン-n-ヘキサン

融点 : 163~164℃

形態 : 遊離

## 実施例70

構造



n : 0 X : S

結晶形 : 無色鱗片状

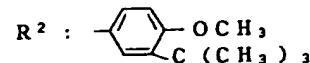
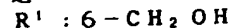
再結晶溶媒 : n-ヘキサン

融点 : 58~61℃

形態 : 遊離

## 実施例71

構造



n : 1 X : S

結晶形 : 淡黄色針状

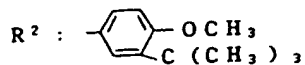
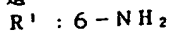
再結晶溶媒 : 酢酸エチル-n-ヘキサン

融点 : 147~148℃

形態 : 遊離

## 実施例72

構造



結晶形：無色粉末状

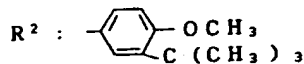
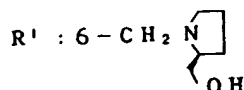
再結晶溶媒：酢酸エチル-*n*-ヘキサン

融点：150~151℃

形態：遊離

## 実施例73

構造



結晶形：無色針状

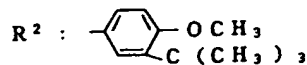
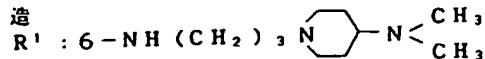
再結晶溶媒：*n*-ヘキサン

融点：134~135℃

形態：遊離

## 実施例74

構造

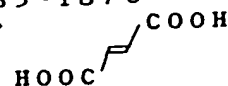


結晶形：淡黄色粉末状

再結晶溶媒：エタノール

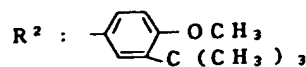
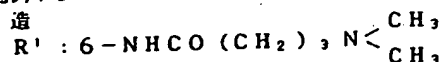
融点：185~187℃

形態：2・



## 実施例75

構造



結晶形：無色粉末状

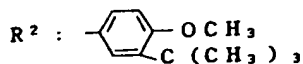
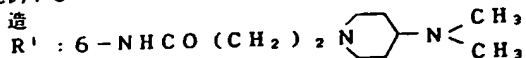
再結晶溶媒：ジクロロメタン-*n*-ヘキサン

融点：85~87℃

形態：遊離

## 実施例76

構造



結晶形：無色粉末状

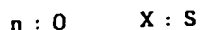
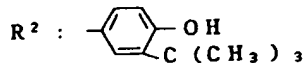
再結晶溶媒：酢酸エチル-*n*-ヘキサン

融点：101~103℃

形態：遊離

## 実施例77

構造



結晶形：淡黄色針状

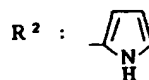
再結晶溶媒：酢酸エチル-*n*-ヘキサン

融点：189~192℃ (分解)

形態：遊離

## 実施例78

構造



結晶形：無色針状

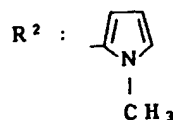
再結晶溶媒：エタノール-水

融点：238~241℃ (分解)

形態：遊離

## 実施例79

構造



結晶形：無色針状

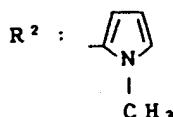
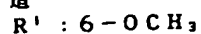
再結晶溶媒：エタノール-水

融点：177.5~178.5℃ (分解)

形態：遊離

## 実施例80

構造



結晶形：淡黄色針状

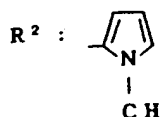
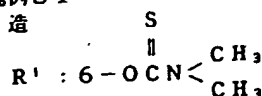
再結晶溶媒：n-ヘキサン

融点：91~92℃

形態：遊離

## 実施例81

構造



結晶形：無色粉末状

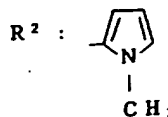
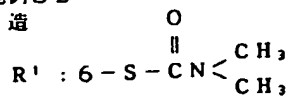
再結晶溶媒：酢酸エチル-ジエチルエーテル

融点：157~158℃

形態：遊離

## 実施例82

構造



結晶形：無色粉末状

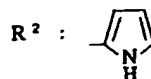
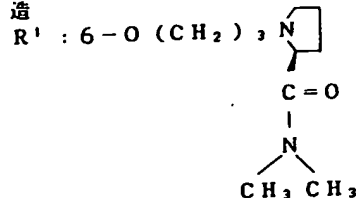
再結晶溶媒：酢酸エチル-ジエチルエーテル

融点：155~156℃

形態：遊離

## 実施例83

構造



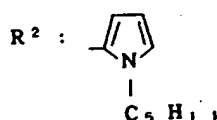
結晶形：淡黄色不定形

NMR分析結果：12)

形態：遊離

## 実施例84

構造



結晶形：無色針状

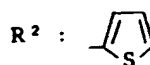
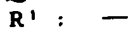
再結晶溶媒：n-ヘキサン-ジエチルエーテル

融点：60~61℃

形態：遊離

## 実施例85

構造



結晶形：無色針状

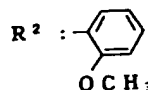
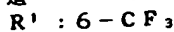
再結晶溶媒：ジクロロメタン-n-ヘキサン

融点：97.5~98℃

形態：遊離

## 実施例86

構造



結晶形：白色粉末状

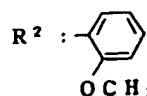
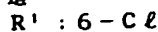
再結晶溶媒：酢酸エチル-n-ヘキサン

融点：205~206.5℃

形態：遊離

## 実施例87

構造



結晶形：淡黄色針状

再結晶溶媒：2-プロパノール-水

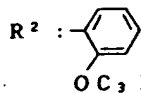
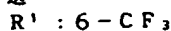
融点：203~204℃

形態：遊離



## 実施例88

構造



結晶形：白色粉末状

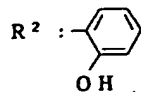
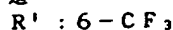
再結晶溶媒：ジクロロメタン-*n*-ヘキサン

融点：91.5~92.0℃

形態：遊離

## 実施例89

構造



結晶形：白色粉末状

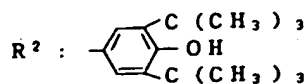
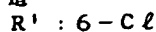
再結晶溶媒：ジエチルエーテル-*n*-ヘキサン

融点：264.5~265.5℃

形態：遊離

## 実施例90

構造



結晶形：無色鱗片状

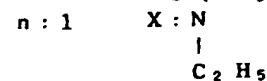
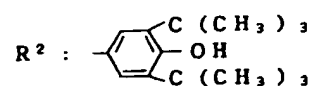
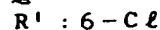
再結晶溶媒：ジクロロメタン-メタノール

融点：286~292℃(分解)

NMR分析結果：13) 形態：遊離

## 実施例91

構造



結晶形：無色針状

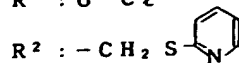
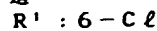
再結晶溶媒：ジクロロメタン-*n*-ヘキサン

融点：235~235.5℃

形態：遊離

## 実施例92

構造



結晶形：無色粉末状

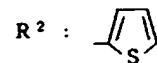
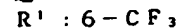
再結晶溶媒：イソプロピルアルコール

融点：184.5~194.5℃(分解)

形態：HCl

## 実施例93

構造



結晶形：無色針状

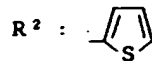
再結晶溶媒：ジクロロメタン-*n*-ヘキサン

融点：191.5~192.5℃

形態：遊離

## 実施例94

構造



結晶形：淡黄色鱗片状

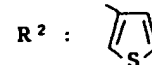
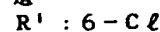
再結晶溶媒：ジクロロメタン-*n*-ヘキサン

融点：226~229℃

形態：遊離

## 実施例95

構造



結晶形：淡褐色粉末状

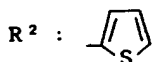
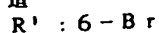
再結晶溶媒：ジクロロメタン-*n*-ヘキサン

融点：237~238℃

形態：遊離

## 実施例96

構造



結晶形 : 無色粉末状

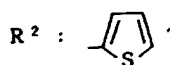
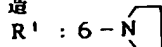
再結晶溶媒 : ジクロロメタン-n-ヘキサン

融点 : 149~150℃

形態 : 遊離

## 実施例97

構造



結晶形 : 無色粉末状

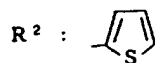
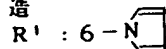
再結晶溶媒 : ジクロロメタン-n-ヘキサン

融点 : 230℃ (分解) NMR分析結果 : 14)

形態 : 遊離

## 実施例98

構造



結晶形 : 無色粉末状

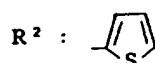
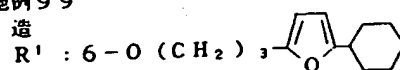
再結晶溶媒 : ジクロロメタン-ジエチルエーテル

融点 : 171~172℃

形態 : 遊離

## 実施例99

構造



結晶形 : 淡黄色粉末状

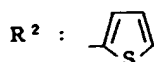
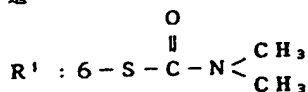
再結晶溶媒 : ジクロロメタン-ジエチルエーテル

融点 : 150~151℃

形態 : 遊離

## 実施例100

構造



結晶形 : 淡褐色粉末状

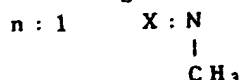
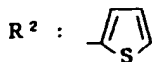
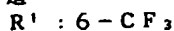
再結晶溶媒 : エタノール-n-ヘキサン

融点 : 241~243℃

形態 : 遊離

## 実施例101

構造



結晶形 : 無色粉末状

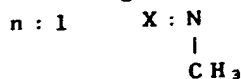
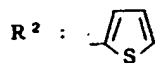
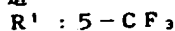
再結晶溶媒 : ジエチルエーテル-n-ヘキサン

融点 : 145℃ (昇華)

形態 : 遊離

## 実施例102

構造



結晶形 : 淡黄色粉末状

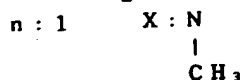
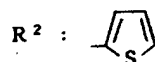
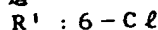
再結晶溶媒 : ジクロロメタン-n-ヘキサン

融点 : 129~130℃

形態 : 遊離

## 実施例103

構造



結晶形 : 淡黄色鱗片状

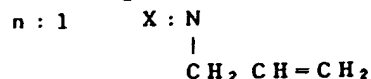
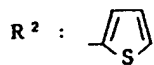
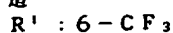
再結晶溶媒 : イソプロピルアルコール-水

融点 : 156.5~159.5℃

形態 : 遊離

## 実施例104

構造



結晶形：無色粉末状

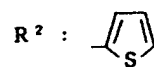
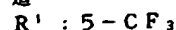
再結晶溶媒：n-ヘキサン

融点：102~103℃

形態：遊離

## 実施例105

構造



結晶形：無色粉末状

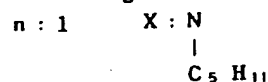
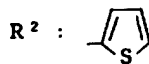
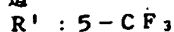
再結晶溶媒：n-ヘキサン

融点：67~68℃

形態：遊離

## 実施例106

構造



結晶形：無色針状

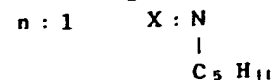
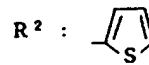
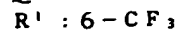
再結晶溶媒：ジエチルエーテル-メタノール

融点：97~99℃

形態：HCl

## 実施例107

構造



結晶形：無色針状

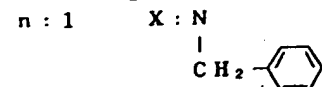
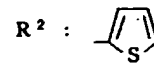
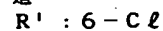
再結晶溶媒：メタノール-ジエチルエーテル

融点：91~93℃

形態：HCl

## 実施例108

構造



結晶形：淡黄色針状

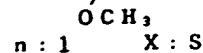
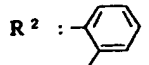
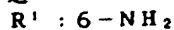
再結晶溶媒：ジクロロメタン-n-ヘキサン

融点：154.5~157.5℃

形態：遊離

## 実施例110

構造



結晶形：淡黄色鱗片状

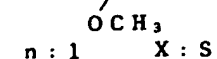
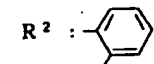
再結晶溶媒：酢酸エチル-n-ヘキサン

融点：183.5~185℃

形態：遊離

## 実施例109

構造



結晶形：淡黄色針状

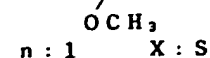
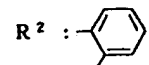
再結晶溶媒：エタノール

融点：193~195℃

形態：遊離

## 実施例111

構造



結晶形：淡黄色針状

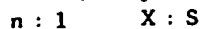
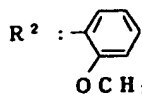
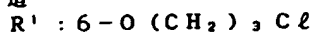
再結晶溶媒：エタノール

融点：231~232℃

形態：遊離

## 実施例112

構造



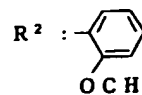
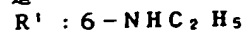
結晶形：白色粉末状

NMR分析結果：15)

形態：遊離

## 実施例113

構造



結晶形：黄色針状

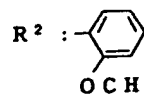
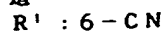
再結晶溶媒：塩化メチレン-n-ヘキサン

融点：146.5~147.5℃

形態：遊離

## 実施例114

構造



結晶形：淡黄色針状

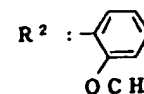
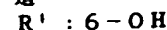
再結晶溶媒：エタノール

融点：197.5~198.5℃

形態：遊離

## 実施例115

構造



結晶形：淡黄色プリズム状

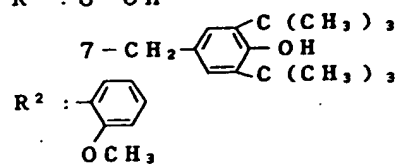
再結晶溶媒：エタノール-水

融点：190~195℃

形態：遊離

## 実施例116

構造



結晶形：淡黄色鱗片状

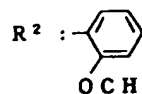
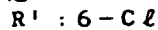
再結晶溶媒：酢酸エチル-n-ヘキサン

融点：225~226.5℃

形態：遊離

## 実施例117

構造



結晶形：無色針状

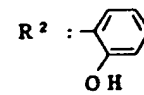
再結晶溶媒：塩化メチレン-n-ヘキサン

融点：110.5~111℃

形態：遊離

## 実施例118

構造



結晶形：無色鱗片状

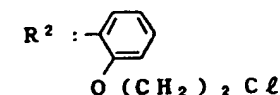
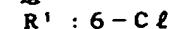
再結晶溶媒：クロロホルム

融点：195~196℃

形態：遊離

## 実施例119

構造



結晶形：無色針状

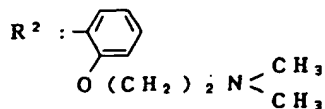
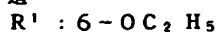
再結晶溶媒：塩化メチレン-n-ヘキサン

NMR分析結果：16)

形態：遊離

## 実施例120

構造



結晶形：黄色粉末状

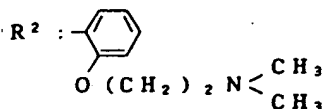
再結晶溶媒：エタノール

融点：234~236℃（分解）

形態：HCl

## 実施例121

構造



結晶形：黄色粉末状

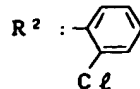
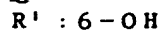
再結晶溶媒：エタノール

融点：235~236℃

形態：HCl

## 実施例122

構造



結晶形：無色針状

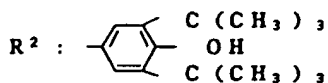
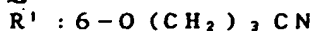
再結晶溶媒：イソプロピルアルコール

融点：208~209℃

形態：遊離

## 実施例123

構造



結晶形：無色針状

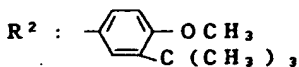
再結晶溶媒：n-ヘキサン-酢酸エチル

融点：135~137℃

形態：遊離

## 実施例124

構造



結晶形：無色針状

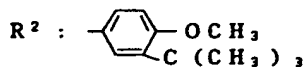
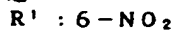
再結晶溶媒：エタノール

融点：164~165℃

形態：遊離

## 実施例126

構造



結晶形：黄色針状

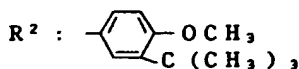
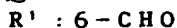
再結晶溶媒：エタノール

融点：202~203℃

形態：遊離

## 実施例125

構造



結晶形：淡黄色粉末状

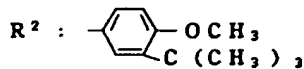
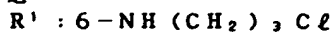
再結晶溶媒：酢酸エチル-n-ヘキサン

融点：161~162℃

形態：遊離

## 実施例127

構造



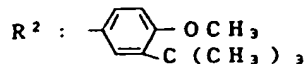
結晶形：淡褐色油状物

NMR分析結果：17)

形態：遊離

## 実施例128

構造



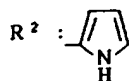
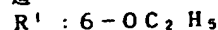
結晶形：淡黄色粉末状

NMR分析結果：18)

形態：遊離

## 実施例129

構造



結晶形：淡褐色プリズム状

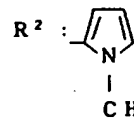
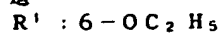
再結晶溶媒：エタノール

融点：142.5~143.5℃

形態：遊離

## 実施例130

構造



結晶形：無色針状

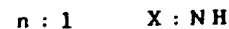
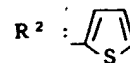
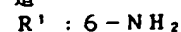
再結晶溶媒：n-ヘキサン

融点：87~88℃

形態：遊離

## 実施例131

構造



結晶形：淡黄色粉末状

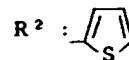
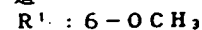
再結晶溶媒：メタノール-ジエチルエーテル

融点：170℃以上(分解) NMR分析結果：19)

形態：2HCl

## 実施例132

構造



結晶形：淡黄色鱗片状

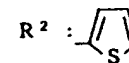
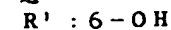
再結晶溶媒：クロロホルム-石油エーテル

融点：82~85℃

形態：遊離

## 実施例133

構造



結晶形：淡黄色粉末状

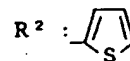
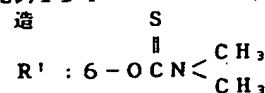
再結晶溶媒：エタノール-n-ヘキサン

融点：202~205℃

形態：遊離

## 実施例134

構造



結晶形：淡黄色粉末状

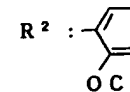
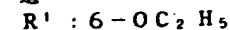
再結晶溶媒：クロロホルム-ジエチルエーテル

融点：113~117℃

形態：遊離

## 実施例135

構造



結晶形：白色粉末状

再結晶溶媒：酢酸エチル-n-ヘキサン

融点：103~104℃

形態：遊離

第 3 表

1	NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 値 1. 55-1. 7 (2H, m) 2. 0-2. 2 (2H, m) 3. 15-3. 4 (2H, m) 4. 1-4. 2 (2H, m) 7. 32 (1H, d-d, J=2. 2Hz, 8. 6 Hz) 7. 46 (1H, d, J=8. 6Hz) 7. 92 (1H, d, J=2. 1Hz)
	NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 値 1. 55-1. 80 (2H, m) 2. 00-2. 20 (2H, m) 3. 20-3. 60 (3H, m) 4. 00-4. 20 (2H, m) 7. 12 (1H, d-d, J=2. 8. 5Hz) 7. 50 (1H, d, J=2Hz) 7. 82 (1H, d, J=8. 5Hz) 8. 51 (2H, br-s)
	NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 値 1. 60-1. 80 (2H, m) 2. 10-2. 30 (2H, m) 3. 30-3. 50 (3H, m) 4. 10-4. 30 (2H, m) 7. 21 (1H, d-d, J=1. 7. 8Hz) 7. 36 (1H, d-d, J=8. 7. 8Hz) 7. 47 (1H, d-d, J=1. 1. 8Hz) 8. 50 (3H, br-s)

4	NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 値 1. 52-1. 78 (2H, m) 2. 00-2. 20 (2H, m) 3. 13-3. 52 (3H, m) 4. 00-4. 23 (2H, m) 7. 50 (1H, d, J=2Hz) 7. 95 (1H, d, J=2Hz) 8. 05-8. 48 (3H, m)
	NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 値 7. 30-7. 65 (6H, m) 7. 68 (1H, s)
	NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 値 7. 40 (1H, d, J=2Hz) 7. 80 (1H, d, J=2Hz) 8. 00 (2H, s)
6	NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 値 1. 85-2. 05 (2H, m) 2. 2-2. 4 (2H, m) 2. 80 (3H, s) 2. 82 (3H, s) 3. 5-3. 65 (2H, m) 3. 74 (1H, m) 4. 2-4. 3 (2H, m) 7. 00 (1H, d-d, J=2. 3. 8. 8Hz) 7. 46 (1H, d, J=2. 3Hz) 7. 52 (1H, d, J=8. 8Hz)
7	NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 値 1. 85-2. 05 (2H, m) 2. 2-2. 4 (2H, m) 2. 80 (3H, s) 2. 82 (3H, s) 3. 5-3. 65 (2H, m) 3. 74 (1H, m) 4. 2-4. 3 (2H, m) 7. 00 (1H, d-d, J=2. 3. 8. 8Hz) 7. 46 (1H, d, J=2. 3Hz) 7. 52 (1H, d, J=8. 8Hz)

8	NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 値 1. 51 (18H, s) 2. 35-2. 52 (2H, m) 2. 89 (6H, s) 3. 23-3. 38 (2H, m) 4. 17 (2H, t, J=5. 5Hz) 5. 55 (1H, s) 7. 01 (1H, d-d, J=9. 2. 5Hz) 7. 31 (1H, d, J=2. 5Hz) 7. 85 (2H, s) 7. 91 (1H, d, J=9Hz)
	NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 値 1. 00-1. 45 (5H, m) 1. 51 (18H, s) 1. 70 (1H, m) 1. 85-1. 95 (2H, m) 2. 07-2. 17 (2H, m) 2. 24-2. 40 (2H, m) 2. 59 (3H, s) 2. 90 (1H, m) 2. 97-3. 10 (2H, m) 4. 13 (2H, t, J=6Hz) 5. 54 (1H, s) 7. 02 (1H, d-d, J=9. 2. 5Hz) 7. 32 (1H, d, J=2. 5Hz) 7. 85 (2H, s) 7. 89 (1H, d, J=9Hz)
9	NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 値 1. 00-1. 45 (5H, m) 1. 51 (18H, s) 1. 70 (1H, m) 1. 85-1. 95 (2H, m) 2. 07-2. 17 (2H, m) 2. 24-2. 40 (2H, m) 2. 59 (3H, s) 2. 90 (1H, m) 2. 97-3. 10 (2H, m) 4. 13 (2H, t, J=6Hz) 5. 54 (1H, s) 7. 02 (1H, d-d, J=9. 2. 5Hz) 7. 32 (1H, d, J=2. 5Hz) 7. 85 (2H, s) 7. 89 (1H, d, J=9Hz)

10	NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 値 1. 51 (18H, s) 1. 80-2. 05 (4H, m) 2. 10-2. 27 (2H, m) 2. 50 (1H, m), 2. 70 (1H, m) 2. 92 (1H, m) 3. 18 (1H, m) 3. 45 (1H, m) 3. 58 (1H, m) 3. 78 (1H, m) 4. 13 (2H, t, J=6Hz) 5. 55 (1H, s) 7. 05 (1H, d-d, J=9. 2. 5Hz) 7. 32 (1H, d, J=2. 5Hz) 7. 85 (2H, s) 7. 90 (1H, d, J=9Hz)
	NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 値 1. 51 (18H, s) 1. 50-1. 70 (2H, m) 1. 75-2. 10 (6H, m) 2. 16-2. 44 (1H, m) 2. 33 (6H, s) 2. 50-2. 62 (2H, m) 3. 00-3. 13 (2H, m) 4. 08 (2H, t, J=6. 5Hz) 5. 53 (1H, s) 7. 04 (1H, d-d, J=9. 2. 5Hz) 7. 33 (1H, d, J=2. 5Hz) 7. 85 (2H, s) 7. 89 (1H, d, J=9Hz)
11	NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 値 1. 51 (18H, s) 1. 50-1. 70 (2H, m) 1. 75-2. 10 (6H, m) 2. 16-2. 44 (1H, m) 2. 33 (6H, s) 2. 50-2. 62 (2H, m) 3. 00-3. 13 (2H, m) 4. 08 (2H, t, J=6. 5Hz) 5. 53 (1H, s) 7. 04 (1H, d-d, J=9. 2. 5Hz) 7. 33 (1H, d, J=2. 5Hz) 7. 85 (2H, s) 7. 89 (1H, d, J=9Hz)

12	NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ値	
	1. 75-2. 25 (6H, m)	
	2. 32 (1H, m)	
	2. 52 (1H, m)	
	2. 85 (1H, m)	
	2. 94 (3H, s)	
	3. 07 (3H, s)	
	3. 22-3. 42 (2H, m)	
	3. 98-4. 18 (2H, m)	
	6. 30 (1H, m)	
	6. 78 (1H, m)	
	6. 94 (1H, m)	
13	NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ値	
	1. 48 (18H, s)	
	7. 19 (1H, br-d, J=9Hz)	
	7. 46 (1H, s)	
	7. 40-7. 80 (2H, m)	
14	NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ値	
	1. 94-2. 14 (4H, m)	
	3. 32-3. 40 (4H, m)	
	6. 50-6. 70 (2H, m)	
	7. 09 (1H, d-d, J=4. 5Hz)	
	7. 37 (1H, d, J=4Hz)	
	7. 47-7. 57 (2H, m)	

15	NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ値	
	2. 29 (2H, m)	
	3. 78 (2H, t, J=6Hz)	
	4. 05 (3H, s)	
	4. 20 (2H, t, J=6Hz)	
	7. 00-7. 20 (3H, m)	
	7. 33-7. 50 (2H, m)	
	7. 96 (1H, d, J=9Hz)	
16	NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ値	
	4. 02 (2H, t, J=6Hz)	
	4. 45 (2H, t, J=6Hz)	
	7. 00 (1H, d, J=8Hz)	
	7. 16 (1H, m)	
	7. 38-7. 55 (2H, m)	
	7. 90 (1H, d, J=2Hz)	
	7. 97 (1H, d, J=8. 7Hz)	
17	NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ値	
	1. 44 (9H, s)	
	2. 13 (2H, m)	
	3. 41 (2H, t, J=7Hz)	
	3. 69 (2H, t, J=7Hz)	
	3. 90 (3H, s)	
	6. 76 (1H, d-d, J=9. 2Hz)	
	6. 93 (1H, d, J=9Hz)	
	7. 02 (1H, d, J=2Hz)	
	7. 78-7. 88 (2H, m)	
	7. 95 (1H, d, J=2Hz)	

18	NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ値	
	1. 42 (9H, s)	
	2. 90 (2H, t, J=6Hz)	
	3. 93 (3H, s)	
	3. 94 (2H, t, J=6Hz)	
	7. 18 (1H, d, J=9Hz)	
	7. 60 (1H, d-d, J=9. 2Hz)	
	7. 83-8. 03 (3H, m)	
19	NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ値	
	7. 24-7. 50 (2H, m)	
	7. 71 (1H, s)	
	7. 77 (1H, d, J=8Hz)	
	8. 03 (1H, d, J=5Hz)	
	8. 26 (1H, d, J=4Hz)	

## 実施例136

2-アミノチオフェノール3g、2-カルボキシチオフェン4.4g及び五酸化リン5.1gをメタンスルホン酸40gに加え、窒素雰囲気下、70℃で8時間加熱攪拌した。氷水にわけクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を水洗、乾燥(硫酸ナトリウム)し、減圧下、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:n-ヘキサン=1:1)で精製後、塩化メチレン-n-ヘキサンより再結晶し、無色針状品の2-(2-チエニル)ベンズチアゾール3.5gを得た。

融点: 97.5~98℃

## 実施例137

窒素雰囲気下、五酸化リン8g及びメタンスルホン酸80gの混合物に、o-アニス酸4g及び3,4-ジアミノベンゾトリフルオライド4gを加え80℃で12時間加熱攪拌した。氷水にわけ



水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性にし、析出晶を濾取、水洗乾燥した。結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：酢酸エチル：*n*-ヘキサン＝1：1：1）で精製後、酢酸エチル-*n*-ヘキサンより再結晶し、白色粉末の2-（2-メトキシフェニル）-6-トリフルオロメチルベンズイミダゾール4.3gを得た。

融点：205～206.5℃

実施例136及び137と同様にして適当な出発原料を用いて、前記実施例33～84、87～135の化合物を得る。

#### 実施例138

窒素雰囲気下、2-アミノ-5-エトキシチオフェノール6.9g、2-ホルミルピロール3.4g及び粉砕したモレキュラーシーブス4入6gをピリジン60mlに加え、室温にて2日間攪拌した。氷水にわけクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を水、5%塩酸水、飽和重曹水、飽和

食塩水で洗浄し、乾燥（硫酸ナトリウム）し、減圧下、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン）で精製後、エタノールより再結晶し淡褐色プリズム晶の2-（2-ピロリル）-6-エトキシベンズチアゾール2.1gを得た。

融点：142.5～143.5℃

#### 実施例139

4-クロロ-*o*-フェニレンジアミン2g及び3-チオフェンアルデヒド1.57gをエタノール20mlに加え、6時間加熱還流した。減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：酢酸エチル：*n*-ヘキサン＝1：1：1）で精製し、塩化メチレン-*n*-ヘキサンより再結晶し淡褐色粉末の2-（3-チエニル）-6-クロロベンズイミダゾール0.6gを得た。

融点：237～238℃

実施例138及び139と同様にして適当な出発原料を用いて、前記実施例33～94、96～128、130～135の化合物を得る。

#### 実施例140

3-ブromo-4-（4-メトキシ-3-*t*-ブチルチオベンゾイルアミノ）ベンゾニトリル1.48gをジメチルホルムアミド15mlに溶解し、1,1,3,3-テトラメチルグアニジン0.89gを加え、100℃で1.5時間加熱攪拌した。減圧下濃縮後、残渣にエタノールを加え、析出晶を濾取し、エタノールより再結晶し無色針状晶の2-（4-メトキシ-3-*t*-ブチルフェニル）-6-シアノベンズチアゾール0.93gを得た。

融点：164～165℃

実施例140と同様にして適当な出発原料を用いて、前記実施例33～85、109～123、125～130、135の化合物を得る。

#### 実施例141

$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  2.4gを濃塩酸10mlに50～60℃で溶解させ、同温度で3-ニトロ-4-（2-テノイルアミノ）-ベンゾトリフルオライド1gを添加した。更に1時間加熱還流後、冷却し析出晶を濾取した。得られた結晶を水に懸濁させ、飽和重曹水で中和した。析出晶を濾取した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：酢酸エチル；*n*-ヘキサン＝1：1）で精製した。塩化メチレン-*n*-ヘキサンより再結晶し、無色針状晶の2-（2-チエニル）-6-トリフルオロメチルベンズイミダゾール0.6gを得た。

融点：191.5～192.5℃

実施例141と同様にして適当な出発原料を用いて、前記実施例34、86～92、94～108、131～134の化合物を得る。

#### 実施例142

2-クロロメチル-6-クロロベンズイミダゾール1g、2-メルカプトピリジン0.72g及び炭酸カリウム0.83gをアセトン30mlに加え0.5時間加熱還流した。減圧下濃縮後、残渣に水を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を1N水酸化ナトリウム溶液及び水で洗浄後、乾燥(硫酸ナトリウム)し、減圧下、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1:1)で精製した。塩酸/エタノールを加え、塩酸塩とした後イソプロパノールより再結晶し、白色粉末の2-(2-ピリジルメルカプトメチル)-6-クロロベンズイミダゾール・塩酸塩0.65gを得た。

融点: 184.5~194.5℃(分解)

NMR:  $\delta$  (DMSO- $d_6$ ):

4.97 (2H, s)

7.20 (1H, m)

末の2-(4-ジメチルアミノピペリジニル)-6-( $\alpha$ -クロロベンジロキシ)-ベンズチアゾール・塩酸塩0.12gを得た。

融点: 244~245℃

#### 実施例144

2-(2-チエニル)-6-ヒドロキシベンズイミダゾール2.2gのジメチルホルムアミド溶液(20ml)に窒素雰囲気下、水素化ナトリウム(60%油性)0.49gを加え室温下2時間攪拌した。氷冷下ジメチルチオカルバモイルクロライド1.5gを加え室温下、終夜攪拌した。氷水にあげ析出品を濾取、乾燥後シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=20:1)で精製した。クロロホルム-ジエチルエーテルより再結晶し、淡黄色粉末の2-(2-チエニル)-6-(ジメチルチオカルバモイルオキシ)-ベンズイミダゾール0.7gを得た。

融点: 113~117℃

7.52 (1H, br-d,  $J=8\text{ Hz}$ )  
7.57 (1H, d-d,  $J=2, 8.5\text{ Hz}$ )  
7.75 (1H, m)  
7.82 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ )  
7.90 (1H, d,  $J=2\text{ Hz}$ )  
8.46 (1H, m)

#### 実施例143

2-(4-ジメチルアミノピペリジニル)-6-ヒドロキシベンズチアゾール・臭素酸塩1g、 $\alpha$ -クロロベンジルクロライド0.5g、DBU1gをイソプロピルアルコール30mlに加え8時間加熱還流した。減圧下濃縮後、残渣に水を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗、乾燥(硫酸ナトリウム)し、減圧下、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=20:1→8:1)で精製し、塩酸を加え減圧下、濃縮乾固した。含水イソプロピルアルコールより再結晶し、白色粉

実施例143及び147と同様にして適当な出発原料を用いて、前記実施例11、18、19、20、29、30、33、34、38、39、40、41、50、55、60、62~69、80、81、82、83、99、120、129、130、132、135の化合物を得る。

#### 実施例145

2-(2-メトキシフェニル)-6-ヒドロキシベンズチアゾール4g、1-ブロモ-3-クロロプロパン4.9g及びDBU4.7gをイソプロピルアルコール100mlに加え12時間加熱還流した。減圧下濃縮後、残渣に水を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を5%水酸化ナトリウム、水で洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)し、減圧下、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:n-ヘキサン=1:1)で精製し、2-(2-メトキシフェニル)-6-(3-クロロプロポキシ)ベン

ズチアゾールの白色粉末3.3gを得た。

NMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>):

- 2.29 (2H, m)
- 3.78 (2H, t, J = 6 Hz)
- 4.05 (3H, s)
- 4.20 (2H, t, J = 6 Hz)
- 7.00-7.20 (3H, m)
- 7.33-7.50 (2H, m)
- 7.96 (1H, d, J = 9 Hz)
- 8.46 (1H, dd, J = 9 Hz, 2 Hz)

#### 実施例146

2-(2-メトキシフェニル)-6-(3-クロロプロポキシ)ベンズチアゾール0.5g及び  
 炭化ナトリウム1gをアセトン10mlに加え、1  
 時間加熱還流した。炭酸カリウム1g及びジエタ  
 ノールアミン0.8gを加え、更に40時間加熱  
 還流した。減圧下濃縮後、残渣に水を加えクロロ  
 ホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗、乾燥

クロロベンジルクロライド0.38gを滴下後、  
 室温下24時間攪拌した。減圧下濃縮後、残渣に  
 水を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム  
 層を水洗、乾燥(硫酸ナトリウム)し、減圧下、  
 溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト  
 グラフィー(クロロホルム:メタノール=15:  
 1)で精製後、酢酸エチル-n-ヘキサンより再  
 結晶し、淡オレンジ色針状晶の2-(4-ジメチ  
 ルアミノピペリジニル)-5-(o-クロロベン  
 ジルアミノ)-6-エトキシベンズチアゾール  
 0.07gを得た。

融点: 158.5~161.5℃

実施例147と同様にして適当な出発原料を用  
 いて、前記実施例2、4、12、14~23、  
 26、28~32、36、37、38、41、  
 55、62、63、74、113の化合物を得る。

#### 実施例148

2-(4-ジメチルアミノピペリジノ)-4-

(硫酸ナトリウム)し、減圧下、溶媒留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩  
 化メチレン:メタノール=10:1)で精製後、  
 n-ヘキサン-エーテルより再結晶し、無色プリ  
 ズム晶の2-(2-メトキシフェニル)-6-  
 (N,N-ジエタノールアミノプロポキシ)-ベ  
 ンズチアゾール150mgを得た。

融点: 83~85.5℃

実施例146と同様にして適当な出発原料を用  
 いて、前記実施例36、38、39、41、55、  
 62~64、67、68、69、83の化合物を  
 得る。

#### 実施例147

2-(4-ジメチルアミノピペリジニル)-5-  
 アミノ-6-エトキシベンズチアゾール  
 0.64gのジメチルホルムアミド溶液(15ml)  
 に水素化ナトリウム(60%油性)0.12gを  
 窒素雰囲気下加え、室温下15分攪拌した。o-

アミノ-6-ヒドロキシベンズチアゾール1.7  
 gをエタノール30mlに加え無水酢酸1.5mlを  
 加え室温下、終夜攪拌した。減圧下濃縮後炭酸カ  
 リウム2g、メタノール50mlを加え2時間、室  
 温にて攪拌した。炭酸カリウムを濾去後、濃縮し、  
 水に溶解後、酢酸でpH≒8~9にし、析出晶を  
 濾取した。含水メタノールより再結晶し無色針状  
 晶の2-(4-ジメチルアミノピペリジノ)-4-  
 アセトアミド-6-ヒドロキシベンズチアゾー  
 ル1.3gを得た。

融点: 230~232℃

実施例148と同様にして適当な出発原料を用  
 いて、前記実施例3、10、11、18、20、  
 24~26、75、76、111の化合物を得る。

#### 実施例149

2-(o-メトキシフェニル)-6-アセトア  
 ミドベンズチアゾール1.1gを無水テトラヒド  
 ロフラン30mlに溶解させ、窒素雰囲気下、水素

化リチウムアルミニウム0.33gを加え、30分間加熱還流した。冷後、飽和硫酸ナトリウム水溶液を加え攪拌後、クロロホルムを加えてセライト濾過し、母液をクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗、乾燥（硫酸ナトリウム）し、減圧下、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン）で精製し、塩化メチレン-n-ヘキサンより再結晶し、黄色針状晶の2-(4-メトキシフェニル)-6-エチルアミノベンズチアゾール0.85gを得た。

融点：146.5~147.5℃

実施例149と同様にして適当な出発原料を用いて、前記実施例12、14~20、28~32、36、37、41、55、62、63、74の化合物を得る。実施例150

2-(4-メトキシ-3-tert-ブチルフェニル)-6-アミノベンズチアゾール0.4g、1-ブromo-3-クロロプロパン2.02g及び炭酸ナ

7.78-7.88 (2H, m)

7.95 (1H, d, J=2Hz)

実施例151

2-(4-メトキシ-3-tert-ブチルフェニル)-6-アミノベンズチアゾール1gを塩化メチレン30mlに溶解し、トリエチルアミン0.71gを加えた。室温攪拌下、3-クロロプロピオニルクロライド0.45gを滴下し、同温度で1時間攪拌した。減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン）で精製し、淡黄色粉末の2-(4-メトキシ-3-tert-ブチルフェニル)-6-[(3-クロロプロピオニル)アミノ]ベンズチアゾール0.58gを得た。

NMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>):

1.42 (9H, s)

2.90 (2H, t, J=6Hz)

3.93 (3H, s)

3.94 (2H, t, J=6Hz)

トリウム1.36gをエタノール12mlに加え、10時間加熱還流した。減圧下濃縮後、残渣に水を加え塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を水洗、乾燥（硫酸ナトリウム）し、減圧下、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル:n-ヘキサン=1:4）で精製し、淡褐色油状物の2-(4-メトキシ-3-tert-ブチルフェニル)-6-(3-クロロプロピルアミノ)ベンズチアゾール0.4gを得た。

NMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>):

1.44 (9H, s)

2.13 (2H, m)

3.41 (2H, t, J=7Hz)

3.69 (2H, t, J=7Hz)

3.90 (3H, s)

6.76 (1H, d-d, J=9, 2Hz)

6.93 (1H, d, J=9Hz)

7.02 (1H, d, J=2Hz)

7.18 (1H, d, J=9Hz)

7.60 (1H, d-d, J=9, 2Hz)

7.83-8.03 (3H, m)

8.52 (1H, s)

実施例152

2-(4-メトキシ-3-tert-ブチルフェニル)-6-(3-クロロプロピルアミノ)ベンズチアゾール0.38g、沃化ナトリウム0.29g及び4-ジメチルアミノピペリジン0.13gをジメチルホルムアミド10mlに加え130℃で1時間、加熱攪拌した。減圧下濃縮後、残渣に飽和重曹水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水洗、乾燥（硫酸マグネシウム）し、減圧下、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン:メタノール:アンモニア水=100:10:1）で精製した。エタノール中フマル酸塩とした後、エタノールで再結晶し、黄色粉末の2-(4-メトキシ-3-tert-ブ

チルフェニル) - 6 - [ 3 - ( 4 - ジメチルアミノピベリジニル) プロピルアミノ] ベンズチアゾール・フマル酸塩 0. 26 g を得た。

融点: 185 ~ 187 °C

#### 実施例 153

2 - ( 4 - メトキシ - 3 - t - ブチルフェニル) - 6 - [ ( 3 - クロロプロピオニル) アミノ] ベンズチアゾール 0. 75 g、沃化ナトリウム 0. 56 g 及び 4 - ジメチルアミノピベリジン 0. 26 g をアセトニトリル 20 ml に加え 50 °C で 3 時間、加熱撹拌した。減圧下濃縮後、残渣に飽和重曹水を加え塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を水洗、乾燥 (硫酸マグネシウム) し、減圧下、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール: アンモニア水 = 50 : 10 : 1) で精製した。酢酸エチル - n - ヘキサンより再結晶し、白色粉末の 2 - ( 4 - メトキシ - 3 - t - ブチルフェニル)

化メチレン: n - ヘキサン = 5 : 1) で精製後、酢酸エチル - n - ヘキサン = 5 : 1 で精製し、淡黄色粉末の 2 - ( 4 - メトキシ - 3 - t - ブチルフェニル) - 6 - ホルミルベンズチアゾール 0. 4 g を得た。

融点: 161 ~ 162 °C

#### 実施例 155

2 - ( 4 - メトキシ - 3 - t - ブチルフェニル) - 6 - ホルミルベンズチアゾール 0. 37 g を塩化メチレン 3 ml - メタノール 6 ml の混合溶媒に加え、室温下、水素化ホウ素ナトリウム 43 mg を加えた。1 時間室温にて撹拌後、減圧濃縮した。残渣に水を加え塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を水洗、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、減圧下、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン) で精製後、酢酸エチル - n - ヘキサン = 1 : 10 より再結晶し、淡黄色針状品の 2 - ( 4 - メトキシ - 3 - t - ブ

チルフェニル) - 6 - [ 3 - ( 4 - ジメチルアミノピベリジニル) プロピオニルアミノ] ベンズチアゾール 0. 40 g を得た。

融点: 101 ~ 103 °C

実施例 152 及び 153 と同様にして適当な出発原料を用いて、前記実施例 37、75 の化合物を得る。

#### 実施例 154

2 - ( 4 - メトキシ - 3 - t - ブチルフェニル) - 6 - シアノベンズチアゾール 0. 92 g をトルエン 30 ml に溶解し、- 60 °C でジイソブチルアルミニウムハイドライド (1. 5 N、トルエン中) を滴下した。滴下終了後、30 分をかけ室温まで昇温した。氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、5% 塩酸水溶液で酸性にした後、塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を水洗、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、減圧下、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩

チルフェニル) - 6 - ヒドロキシメチルベンズチアゾール 0. 25 g を得た。

融点: 147 ~ 148 °C

#### 実施例 156

2 - ( 4 - メトキシ - 3 - t - ブチルフェニル) - 6 - ヒドロキシメチルベンズチアゾール 0. 2 g を塩化チオニル 6 ml に加え、室温下、1 時間撹拌した。減圧濃縮後、乾燥クロロホルムを加え 3 回共沸した。得られた 2 - ( 4 - メトキシ - 3 - t - ブチルフェニル) - 6 - クロロメチルベンズチアゾールを含む残渣に s - プロピノール 60 mg、DBU 90 mg 及びイソプロピルアルコール 6 ml を加え 3 時間、加熱還流した。減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール = 20 : 1) で精製した。n - ヘキサンより再結晶し、無色針状品の 2 - ( 4 - メトキシ - 3 - t - ブチルフェニル) - 6 - [ ( 2 - s - ヒドロキシメチルピロリジル) メチ

ル] ベンズチアゾール0. 15 gを得た。

融点: 134~135℃

#### 実施例157

2-(*o*-メトキシフェニル)-6-シアノベンズチアゾール0. 5 gを無水エタノール15 ml及び無水クロロホルム30 mlに溶解させ、氷冷下、塩酸ガスを吹き込み飽和させ、5℃で24時間攪拌した。5N水酸化ナトリウムで水溶液にあげ、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗、乾燥(硫酸ナトリウム)し、減圧下、溶媒留去した。残渣をクロロホルム15 mlに溶解させ、*o*-クロロベンジルアミン0. 7 gを加え、エタノール15 ml、塩酸/エタノール1 mlを加え、4時間加熱還流した。減圧下濃縮後、残渣に水酸化ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗、乾燥(硫酸ナトリウム)し、減圧下、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン: メタノール

シアノプロポキシ) ベンズチアゾール4. 2 gを得た。

融点: 135~137℃

#### 実施例159

2-(3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-6-(3-エトキシ-3-イミノプロポキシ) ベンズチアゾール0. 55 gをエタノール30 mlに溶解させ、ジメチルアミン・塩酸塩110 mgを加え、室温下終夜攪拌した。減圧濃縮後、ジエチルエーテルを加え、析出晶を濾取した。イソプロピルアルコール-ジエチルエーテルより再結晶し淡緑色粉末の2-(3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-6-(3-ジメチルアミノ-3-イミノプロポキシ) ベンズチアゾール・塩酸塩0. 5 gを得た。

融点: 247~250℃

実施例159と同様にして適当な出発原料を用いて、前記実施例65の化合物を得る。

=20: 1→8: 1) で精製し、クロロホルムより再結晶し、白色粉末の2-(*o*-メトキシフェニル)-6-[N'-(*o*-クロロベンジル) アミジノ] ベンズチアゾール18 mgを得た。

融点: 275~277℃ (分解)

#### 実施例158

2-(3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-6-ヒドロキシベンズチアゾール4 g、4-プロモブチロニトリル2 g及びDBU 2. 1 gをイソプロピルアルコール50 mlに溶解し、5時間加熱還流した。減圧下濃縮後、残渣に水を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗、乾燥(硫酸ナトリウム)し、減圧下、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン: *n*-ヘキサン=3: 1) で精製後、*n*-ヘキサン-酢酸エチルより再結晶して、無色針状品の2-(3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-6-(3-

#### 実施例160

2-(*o*-メトキシフェニル)-6-ヒドロキシベンズチアゾール0. 9 g、3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンジルクロライド 1. 1 g、炭酸カリウム1 gをアセトン20 mlに加えて4時間加熱還流した。減圧濃縮後、残渣に水を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を5%水酸化ナトリウム水溶液、水で洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)し、減圧下、溶媒を留去した。残渣に塩化メチレン-*n*-ヘキサンを加え、結晶化させ濾取した。酢酸エチル-*n*-ヘキサンより再結晶し淡黄色リン片状晶の2-(*o*-メトキシフェニル)-6-ヒドロキシ-7-(3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンジル) ベンズチアゾール0. 7 gを得た。

融点: 225~226. 5℃

#### 実施例161

2-[2-(*N*-メチル) ピロリル]-6-ジ-

メチルチオカルバモイルオキシベンズチアゾールをジフェニルエーテル200ccに加え、2時間加熱還流した。冷後、反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン）で精製した。酢酸エチル-ジエチルエーテル=1:1より再結晶し、白色粉末の2-[2-(N-メチル)ピロリル]-6-(ジメチルカルバモイルチオ)ベンズチアゾール7.04gを得た。

融点: 155~156℃

実施例161と同様にして適当な出発原料を用いて、前記実施例100の化合物を得る。

#### 実施例162

2-(2-チエニル)-6-アミノベンズイミダゾール・2塩酸塩240mgに飽和重曹水を加え塩化メチレンで抽出し、減圧下溶媒を留去した。残渣に2,5-ジメトキシテトラヒドロフラン110mg及び酢酸6ccを加え、80℃で2時間加熱撹拌した。酢酸を留去後、飽和重曹水を加え塩

化メチレン:n-ヘキサン=1:2より再結晶して白色粉末の2-(2-チエニル)-6-(1-ピロリジニル)ベンズイミダゾール160mgを得た。

融点: 230℃ (分解)

NMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>):

- 1.94-2.14 (4H, m)
- 3.32-3.40 (4H, m)
- 6.50-6.70 (2H, m)
- 7.09 (1H, d-d, J=4.5Hz)
- 7.37 (1H, d, J=4Hz)
- 7.47-7.57 (2H, m)

実施例163と同様にして適当な出発原料を用いて、前記実施例16の化合物を得る。

#### 実施例164

2-(2-チエニル)-5-トリフルオロメチルベンズイミダゾール0.6gをDMF20ccに溶解させ、水素化ナトリウム(60%油性)

化メチレンで抽出した。有機層を水洗、乾燥(硫酸マグネシウム)後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン)で精製し、塩化メチレン-ジエチルエーテルより再結晶して白色粉末の2-(2-チエニル)-6-(1-ピロリル)ベンズイミダゾール120mgを得た。

融点: 171~172℃

#### 実施例163

2-(2-チエニル)-6-アミノベンズイミダゾール・2塩酸塩390mgをエタノール12ccに加え、炭酸ナトリウム1.7g及び1,4-ジブプロモブタン2.89gを加え1時間加熱還流した。減圧下濃縮後、残渣に水を加え塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を水洗、乾燥(硫酸マグネシウム)し、減圧下、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=50:1)で精製し、塩

化メチレン:n-ヘキサン=2:1)で精製し、Rf=0.5及び0.6[TLC上(シリカゲル:塩化メチレン)]をそれぞれ分取し、Rf=0.5のほうをジエチルエーテル-n-ヘキサンより再結晶し白色粉末の1-メチル-2-(2-チエニル)-6-トリフルオロメチルベンズイミダゾール80mgを得た。

融点: 145℃ (昇華)

Rf=0.6のほうを塩化メチレン-n-ヘキサンより再結晶し淡黄色粉末の1-メチル-2-(2-チエニル)-5-トリフルオロメチルベン

ズイミダゾール160mgを得た。

融点：129～130℃

実施例164と同様にして適当な出発原料を用いて、前記実施例91、103～108の化合物を得る。

#### 実施例165

2-(2-ヒドロキシフェニル)-6-クロロベンズチアゾール2g、N,N-ジメチルアミノプロピルクロライド1.2g及びDBU1.6gをイソプロピルアルコール50mlに加え、3時間加熱還流した。減圧下濃縮後、残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗、乾燥(硫酸ナトリウム)し、減圧下、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン：メタノール=20：1)で精製後、蔭酸塩とし、含水エタノールより再結晶し、白色粉末の2-(2-ジメチルアミノプロポキシフェニル)-6-クロロベンズチアゾール・蔭酸

で精製後、塩化メチレン-n-ヘキサンより再結晶し、無色針状晶の2-(2-クロロエトキシフェニル)-6-クロロベンズチアゾール5gを得た。

NMR： $\delta$  (CDC $\ell_3$ )：

4.02 (2H, t, J=6Hz)

4.45 (2H, t, J=6Hz)

7.00 (1H, d, J=8Hz)

7.16 (1H, m)

7.38-7.55 (2H, m)

7.90 (1H, d, J=2Hz)

7.97 (1H, d, J=8.7Hz)

8.53 (1H, d-d, J=1.7, 8Hz)

#### 実施例167

2-(2-クロロエトキシフェニル)-6-クロロベンズチアゾール1g、メチルアミン(40%溶液)20mlをエタノール20mlに加え、60～70℃で5時間加熱撹拌した。減圧下濃縮後、

塩2gを得た。

融点：199.5～201.5℃

実施例165と同様にして適当な出発原料を用いて、前記実施例35～44、46～54、86～88、109～117、120、121、124～128、135の化合物を得る。

#### 実施例166

2-(2-ヒドロキシフェニル)-6-クロロベンズチアゾール6g、炭酸カリウム4.14gをアセトニトリル-水=1：1(100ml)に加え、5分間、加熱還流した。更に1-クロロ-2-プロモエタン5.8mlを加え、10時間加熱還流した。更に炭酸カリウム2g、1-クロロ-2-プロモエタン5.8gを加え、4時間加熱還流した。冷後、析出物を濾取し、クロロホルムに溶解後、クロロホルム層を水洗、乾燥(硫酸ナトリウム)し、減圧下、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン)

残渣に水を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗、乾燥(硫酸ナトリウム)し、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン：メタノール=10：1)で精製し、アセトン中、蔭酸塩とした。含水エタノールより再結晶し、白色粉末の2-(2-メチルアミノエトキシフェニル)-6-クロロベンズチアゾール・蔭酸塩0.55gを得た。

融点：226.0～227.0℃(分解)

実施例167と同様にして適当な出発原料を用いて、前記実施例43～51、53、54、120、121の化合物を得る。

#### 実施例168

2-(4-アセトアミドピペリジノ)-6-クロロベンズチアゾール2gを6N塩酸30mlに加え、5時間加熱還流した。反応液を濃縮乾固後、残渣を含水エタノールより再結晶し淡黄色リン片状晶の2-(4-アミノピペリジノ)-6-クロ



ロベンズチアゾール・塩酸塩 1 g を得た。

融点：300℃以上

NMR： $\delta$  (DMSO- $d_6$ )：

1. 55-1. 7 (2H, m)
2. 0-2. 2 (2H, m)
3. 15-3. 4 (2H, m)
4. 1-4. 2 (2H, m)
7. 32 (1H, d-d,  $J=2. 2$ ,  
8. 6 Hz)
7. 46 (1H, d,  $J=8. 6$  Hz)
7. 92 (1H, d,  $J=2. 1$  Hz)

#### 実施例 169

2-(4-アミノピペリジノ)-6-クロロベンズチアゾール・塩酸塩 0. 9 g 及び 35% ホルマリン 1 ㍺ を 98% 蟻酸 5 ㍺ に加え、100℃、5 時間加熱撹拌した。減圧下濃縮後残渣に水を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗、乾燥（硫酸ナトリウム）し、減圧下、溶媒留

クロロホルムを加えて、不溶物を濾去した。水層をクロロホルムで抽出し、有機層を併せて水洗乾燥（硫酸ナトリウム）した。減圧濃縮後、メタノール-*n*-ヘキサンより再結晶し、灰色粉末の 2-(4-カルボベンジロキシピペラジニル)-6-アミノベンズチアゾール 5. 6 g を得た。

融点：126~129℃

#### 実施例 171

2-(*o*-メトキシフェニル)-6-ニトロベンズチアゾール 4. 6 g、 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  20 g を濃塩酸 100 ㍺ に加え、80℃で 1 時間加熱撹拌した。氷水にかけ、水酸化ナトリウムでアルカリ性とし、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗、乾燥（硫酸ナトリウム）し、減圧下、溶媒留去した。粗結晶を酢酸エチル-*n*-ヘキサンで再結晶し淡黄色リン片状晶の 2-(*o*-メトキシフェニル)-6-アミノベンズチアゾール 4 g を得た。

去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール=20：1）で精製した。塩酸を加え、濃縮乾固後、エタノール-*n*-ヘキサンより再結晶して白色粉末の 2-(4-ジメチルアミノピペリジノ)-6-クロロベンズチアゾール・塩酸塩 0. 71 g を得た。

融点：285℃（分解）

実施例 169 と同様にして適当な出発原料を用いて、前記実施例 12、15~20、28~32、36、37、43~52、55、62、63、67~69、74、75、76、113、120、121 の化合物を得る。

#### 実施例 170

2-(4-カルボベンジロキシピペラジニル)-6-ニトロベンズチアゾール 8 g、 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  23 g を無水エタノール 200 ㍺ に加え、窒素雰囲気下 70~80℃で 2 時間加熱撹拌した。冷後、水にかけ、飽和重曹水で中和後、

融点：183. 5~185℃

#### 実施例 172

2-(4-メトキシ-3-*t*-ブチルフェニル)-6-ニトロベンズチアゾール 0. 96 g を酢酸 50 ㍺ に懸濁し、10% パラジウム炭素 0. 3 g を加えた。80℃に常圧下、1 時間、接触水素添加後、触媒を濾去し濾液を減圧下濃縮した。飽和重曹水を加え塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を水洗、乾燥（硫酸ナトリウム）し、減圧下、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン）で精製後、酢酸エチル-*n*-ヘキサン=1：5 で再結晶し、白色粉末の 2-(4-メトキシ-3-*t*-ブチルフェニル)-6-アミノベンズチアゾール 0. 5 g を得た。

融点：150~151℃

実施例 170、171 及び 172 と同様にして適当な出発原料を用いて、前記実施例 29、30、

31及び131の化合物を得る。

#### 実施例173

2-(2-メトキシフェニル)-6-エトキシベンズチアゾール3.4gを47%臭化水素酸水40mlに加え4時間加熱還流した。水にあげ析出物をろ取した。含水エタノールより再結晶し、淡黄色プリズム状品の2-(2-メトキシフェニル)-6-ヒドロキシベンズチアゾール2.3gを得た。

融点: 190~195℃

#### 実施例174

窒素雰囲気下、無水ヘキサメチルフォスフォリルトリアミド250mlにn-ブタンチオールを加え、メタノール-氷にて冷却下、n-ブチルリチウム(1.6N、n-ヘキサン中)160mlを滴下した。室温にて30分間攪拌後、2-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-6-メトキシベンズチアゾール35gの無水ヘキ

スニル)-6-ヒドロキシベンズイミダゾール2.6gを得た。

融点: 202~205℃

#### 実施例176

2-(2-メトキシフェニル)-6-トリフルオロメチルベンズイミダゾール4gの塩化メチレン溶液40mlに $\text{BBr}_3$ の塩化メチレン溶液(1M溶液82ml)を氷冷下、滴下した。更に15時間加熱還流後、氷水にあげ水酸化ナトリウム溶液で中和し、クロロホルム:メタノール=8:1の混液で抽出し、水洗、乾燥(硫酸ナトリウム)した。減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン)で精製し、ジエチルエーテル-n-ヘキサンより再結晶し、白色粉末の2-(2-ヒドロキシフェニル)-6-トリフルオロメチルベンズイミダゾール0.8gを得た。

融点: 264.5~265.5℃

サメチルフォスフォリルトリアミド溶液100mlに滴下した。同温度で30分攪拌後、70~80℃で6時間加熱攪拌した。水にあげ、酢酸で中和後、酢酸エチルで抽出した。水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥(硫酸ナトリウム)した。減圧下溶媒留去後、残渣にn-ヘキサンを加え結晶化し、粗結晶をろ取、酢酸エチル-n-ヘキサンより再結晶して、無色針状品の2-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-6-ヒドロキシベンズチアゾール29gを得た。

融点: 289~291℃(分解)

#### 実施例175

2-(2-チエニル)-6-メトキシベンズイミダゾール3.1gを47%臭化水素酸40mlに加え、3時間加熱攪拌した。冷後、析出物をろ取し水に懸濁させ炭酸ナトリウムで中和し析出した結晶をろ取、水洗、乾燥した。エタノール-n-ヘキサンより再結晶し淡黄色粉末の2-(2-チ

実施例173~176と同様にして適当な出発原料を用いて、前記実施例28、31、32、56、57、59~69、77、78、79、84、90、115、116、118、121、123の化合物を得る。

#### 実施例177

2-(4-カルボベンジロキシビベラジニル)-6-(o-クロロベンジルアミノ)ベンズチアゾール0.4gを1N塩酸50mlに加え18時間加熱還流した。冷後、水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にし、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗、乾燥(硫酸ナトリウム)し、減圧下、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=8:1)で精製し、塩酸/エタノールを加え濃縮した。エタノール-ジエチルエーテルより再結晶し淡黄色粉末の2-ビベラジニル-6-(o-クロロベンジルアミノ)ベンズチアゾール・塩酸

塩0.15gを得た。

融点：215～218℃（分解）

#### 実施例178

2-(4-ヒドロキシ-3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)ベンズチアゾール1.5gをメタンスルホン酸20mlに加え90～100℃で4時間撹拌した。水にわけクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を水洗、乾燥（硫酸ナトリウム）し、減圧下、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン）で精製し、酢酸エチル-n-ヘキサンより再結晶し、淡黄色針状品の2-(4-ヒドロキシ-3-tert-ブチルフェニル)ベンズチアゾール0.45gを得た。

融点：189～192℃（分解）

#### 実施例179

2-(2-ピロリル)-6-エトキシベンズチアゾール1.1gをジメチルホルムアミド15mlに溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム（60%油

り0.1%エチレンジアミン四酢酸・二ナトリウム塩（EDTA・4Na）添加にて採血を行ない速やかに多血小板血漿（PRP）を分離した。続いてタイロッド緩衝液（50mMトリス、0.1%EDTA、Ca（-）、Mg（-）、0.14%BSA添加pH7.4）にて2回洗浄し同緩衝液に300000/μlの血小板数に調整して懸濁した（EDTA-WP）。コラーゲンはシグマ社製タイプI（ウシ皮膚由来）4mgを83.5mMの酢酸0.25mlに溶かし、8mlの蒸留水を加え、4℃にて2分間超音波懸濁を行った後、上清5mlをとりコラーゲン溶液とした。化合物は可能な限り、 $2 \times 10^{-2}$ M以上の濃度となるようにジメチルホルムアミド（DMF）にて溶解させた。通常、血小板凝集能の検査方法に用いられる血小板凝集トレーサー（二光バイオサイエンス）を利用して血小板浮游液の濁度の変化をガラスキューベット越しに透過光の変化を記録し、血小板粘着度

性）0.22gを加えた。室温にて、0.5時間撹拌後、沃化メチル0.7gを加え、室温にて終夜撹拌した。水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を水洗、乾燥（硫酸ナトリウム）し、減圧下、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン）で精製後、n-ヘキサンより再結晶し、無色針状品の2-[2-(N-メチル)ピロリル]-6-エトキシベンズチアゾール0.4gを得た。

融点87～88℃

実施例179と同様にして適当な出発原料を用いて、前記実施例79、80、81、82、84の化合物を得る。

#### 血小板粘着スクリーニング法

本方法は基本的にインビトロにおいて凝集反応が阻止された条件下において血小板がコラーゲン繊維に粘着してゆく過程を定量化しようとするものである。血小板機能が正常で且つ健康なヒトよ

を測定した。なお記録計の感度を通常の5倍の感度（20mV）として変化をトレースした。付属のガラスキューベットにEDTA-WP、200μlを入れ、さらに化合物液1μlを添加して室温にて5分間インキュベートした後、血小板トレーサーにキューベットをセットし37℃になるまで1分間待ちコラーゲン液を20μl（50μg/ml）前後添加して、血小板粘着度を測定した。

抑制率%は以下の方法で求めた。

$$\text{抑制率}(\%) = \frac{\text{対照群の透過度} - \text{投薬群の透過度}}{\text{対照群の透過度}} \times 100$$

結果を下記第4表に示す。

#### 供試化合物No.

1. 2-(1-ピペラジニル)-6-クロロベンズチアゾール・塩酸塩
2. 2-(3,5-ジメチル-1-ピペラジニル)-6-クロロベンズチアゾール・塩酸塩

3. 2-(4-アミノ-1-ピペリジニル)-
4. 6-ジクロロベンズチアゾール・2塩酸塩
4. 2-(4-アセチルアミノ-1-ピペリジニル)-6-エトキシカルボニルメトキシベンズチアゾール
5. 2-[4-(1-ピペリジニル)-1-ピペリジニル]-6-クロロベンズチアゾール
6. 2-(4-ジメチルアミノ-1-ピペリジニル)-4-メチル-6-クロロベンズチアゾール・2塩酸塩
7. 2-(4-ジメチルアミノ-1-ピペリジニル)-6-(2-クロロベンジルオキシ)ベンズチアゾール塩酸塩
8. 2-(4-ジメチルアミノ-1-ピペリジニル)-5-(2-クロロベンジルアミノ)-6-エトキシベンズチアゾール
9. 2-(4-ジメチルアミノ-1-ピペリジニル)-4-[N-(2-クロロベンジル)-

-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンジル)ベンズチアゾール

16. 2-(2-メトキシフェニル)-6-[N'-(2-クロロベンジル)アミジノ]ベンズチアゾール
17. 2-[2-(3-ジメチルアミノプロポキシ)フェニル]-5-ニトロベンズチアゾール・塩酸塩
18. 2-[2-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル]-6-クロロベンズチアゾール
19. 2-(2-[3-(1-ピペリジニル)プロポキシ]フェニル)-6-クロロベンズチアゾール・塩酸塩
20. 2-[2-(3-シクロヘキシルアミノプロポキシ)フェニル]-6-クロロベンズチアゾール
21. 2-(2-クロロフェニル)-6-(3-ジメチルアミノプロポキシ)ベンズチアゾール

N-アセチルアミノ]-6-(2-クロロベンジルオキシ)ベンズチアゾール

10. 2-(2-メトキシフェニル)-6-ヒドロキシベンズチアゾール
11. 2-(2-メトキシフェニル)-6-[N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N-エチルアミノ]ベンズチアゾール・塩酸塩
12. 2-(2-メトキシフェニル)-6-[3-(N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ)プロポキシ]ベンズチアゾール
13. 2-(2-メトキシフェニル)-6-[3-(2-β-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)プロポキシ]ベンズチアゾール
14. 2-(2-メトキシフェニル)-6-(3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンジルオキシ)ベンズチアゾール
15. 2-(2-メトキシフェニル)-6-(3-ジメチルアミノプロポキシ)-7-(3,5

・塩酸塩

22. 2-(3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-6-メトキシベンズチアゾール
23. 2-(3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-6-[3-(N-メチル-N-シクロプロピルアミノ)プロポキシ]ベンズチアゾール
24. 2-(3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-6-[3-(2-α-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)プロポキシ]ベンズチアゾール
25. 2-(3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-6-(3-アミジノプロポキシ)ベンズチアゾール・塩酸塩
26. 2-(3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-6-[3-(N',N'-ジメチルアミジノ)プロポキシ]ベンズチアゾール

- ール・塩酸塩
27. 2-(3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-4-[3-(4-ジメチルアミノ-1-ピペリジニル)プロポキシ]ベンズチアゾール
28. 2-(3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-6-[3-(4-ジメチルアミノ-1-ピペリジニル)プロポキシ]ベンズチアゾール
29. 2-(3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-5-[3-(4-ジメチルアミノ-1-ピペリジニル)プロポキシ]ベンズチアゾール
30. 2-(4-メトキシ-3-*t*-ブチルフェニル)-6-ヒドロキシメチルベンズチアゾール
31. 2-(4-メトキシ-3-*t*-ブチルフェニル)-6-アミノベンズチアゾール
32. 2-(4-メトキシ-3-*t*-ブチルフェニル)-6-(2 $\beta$ -ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)メチル]ベンズチアゾール
33. 2-(4-メトキシ-3-*t*-ブチルフェニル)-6-[3-(4-ジメチルアミノ-1-ピペリジニル)プロビルアミノ]ベンズチアゾール・2フマル酸塩
34. 2-(4-メトキシ-3-*t*-ブチルフェニル)-6-(3-ジメチルアミノプロパノイルアミノ)ベンズチアゾール
35. 2-(4-メトキシ-3-*t*-ブチルフェニル)-6-[3-(4-ジメチルアミノ-1-ピペリジニル)プロパノイルアミノ]ベンズチアゾール
36. 2-(4-ヒドロキシ-3-*t*-ブチルフェニル)ベンズチアゾール
37. 2-(1-メチル-2-ピロリル)-6-ヒドロキシベンズチアゾール
38. 2-(1-メチル-2-ピロリル)-6-ジメチルアミノチオカルボニルオキシベンズチアゾール
39. 2-(1-メチル-2-ピロリル)-6-ジメチルアミノカルボニルチオベンズチアゾール
40. 2-(2-ピロリル)-6-[3-(2 $\alpha$ -ジメチルアミノカルボニル-1-ピロリジニル)プロポキシ]ベンズチアゾール
41. 2-(1-ペンチル-2-ピロリル)-6-ヒドロキシベンズチアゾール
42. 2-(2-チエニル)ベンズチアゾール
43. 2-(2-メトキシフェニル)-6-トリフルオロメチルベンズイミダゾール
44. 2-(2-ヒドロキシフェニル)-6-トリフルオロメチルベンズイミダゾール
45. 2-(3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-6-クロロベンズイミダゾール
46. 1-エチル-2-(3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-6-クロロベンズイミダゾール
47. 2-(3-クロロアニリノ)-6-トリフルオロメチルベンズイミダゾール・硫酸塩
48. 2-(3-トリフルオロメチルアニリノ)-6-トリフルオロメチルベンズイミダゾール
49. 2-(3-メチルチオアニリノ)-6-トリフルオロメチルベンズイミダゾール・硫酸塩
50. 2-(*N*-メチル-3-クロロアニリノ)-6-トリフルオロメチルベンズイミダゾール
51. 2-(2-ビリジルチオメチル)-6-クロロベンズイミダゾール・塩酸塩
52. 2-(2-チエニル)-6-トリフルオロメチルベンズイミダゾール
53. 2-(2-チエニル)-6-(1-ピロリジニル)ベンズイミダゾール

第 4 表

54. 2-(2-チエニル)-6-(1-ピロリル)ベンズイミダゾール
55. 2-(2-チエニル)-6-[3-(5-シクロヘキシル-2-フリル)プロボキシ]ベンズイミダゾール
56. 2-(2-チエニル)-6-(ジメチルアノカルボニルチオ)ベンズイミダゾール
57. 1-メチル-2-(2-チエニル)-6-クロロベンズイミダゾール
58. 1-アリル-2-(2-チエニル)-6-トリフルオロメチルベンズイミダゾール
59. 1-ベンチル-2-(2-チエニル)-6-トリフルオロメチルベンズイミダゾール
60. 1-ベンジル-2-(2-チエニル)-6-クロロベンズイミダゾール

供試化合物	粘着抑制率(%)	
	濃度(モル) $1 \times 10^{-4}$	$3 \times 10^{-5}$
1	78.95	-
2	83.65	-
3	94.80	-
4	64.80	-
5	83.10	-
6	-	80.70
7	-	84.95
8	-	74.50
9	-	58.75
10	-	56.05
11	-	73.10
12	-	49.90
13	-	66.35
14	-	56.40
15	-	78.30

供試化合物	粘着抑制率(%)	
	濃度(モル) $1 \times 10^{-4}$	$3 \times 10^{-5}$
16	-	69.75
17	-	76.60
18	-	79.15
19	-	79.40
20	-	78.05
21	-	63.15
22	-	55.55
23	-	76.75
24	-	86.90
25	-	46.80
26	-	83.45
27	-	76.65
28	-	98.80
29	-	89.80
30	-	55.75
31	-	52.20

供試化合物	粘着抑制率(%)	
	濃度(モル) $1 \times 10^{-4}$	$3 \times 10^{-5}$
32	-	74.50
33	-	95.90
34	-	79.25
35	-	88.85
36	-	71.60
37	-	61.65
38	-	41.95
39	-	47.65
40	-	40.80
41	-	50.85
42	-	42.40
43	-	50.65
44	-	51.40
45	-	44.55
46	-	53.80
47	-	60.35

供試化合物	粘着抑制率 (%)	
	濃度 (モル) $1 \times 10^{-4}$	$3 \times 10^{-5}$
48	-	54.20
49	-	63.90
50	-	42.90
51	-	47.55
52	-	62.20
53	-	40.45
54	-	46.50
55	-	40.95
56	-	56.95
57	-	44.00
58	-	48.10
59	-	58.75
60	-	46.25

(以上)

代理人 弁理士 三 枝 英 二



第1頁の続き

©Int. Cl.<sup>3</sup>

// C 07 D 235/18  
 235/30  
 277/66  
 277/82  
 401/12  
 409/00  
 417/00

識別記号

弁内整理番号

8412-4C  
 8412-4C  
 7431-4C  
 7431-4C  
 7451-4C  
 9051-4C  
 9051-4C

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 02-306916

(43)Date of publication of application : 20.12.1990

(51)Int.Cl.

A61K 31/415  
A61K 31/425  
A61K 31/44  
A61K 31/445  
// C07D235/18  
C07D235/30  
C07D277/66  
C07D277/82  
C07D401/12  
C07D409/00  
C07D417/00

(21)Application number : 01-128245

(71)Applicant : OTSUKA PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 22.05.1989

(72)Inventor : NISHI TAKAO

UNO TETSUYUKI

KOGA YASUO

SHU YOSHIO

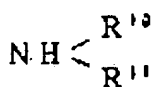
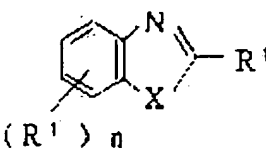
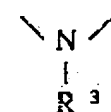
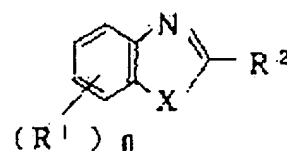
IGAWA TAKEHIRO

## (54) BLOOD PLATELET ADHESION INHIBITOR

### (57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a blood platelet adhesion inhibitor containing a benzazole compound or a salt thereof as an active ingredient.

CONSTITUTION: The objective substance obtained by making a benzazole compound expressed by formula I [X is S or formula II (R3 is H, lower alkyl, etc.); R1 is halogen, cyano, cyano-substituted lower alkoxy, etc.; R2 is pyrrolyl or thienyl which may be substituted with lower alkyl, lower alkoxy which may have halogen as a substituent group on the phenyl ring, etc.; n is 0-2] or a salt thereof in an amount of 1-70wt.% based on the total composition contain, mixing normally used pharmaceutical ingredients therewith and formulating a





pharmaceutical according to a conventional method. The inhibitor can be prepared in a form, such as tablet for oral administration, injection or suppository, and the dose thereof is 0.06-100mg/kg/day compound expressed by formula I. The compound expressed by formula I is obtained by reacting a compound expressed by formula III (R14 is halogen) with a compound expressed by formula IV (R10 and R11 are H, lower alkyl, phenyl, etc.). The compound expressed by formula I is useful for arteriosclerosis, ischemic cardiopathy, nephritis or in artificial dialysis, imbedding artificial organs, etc.

---

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

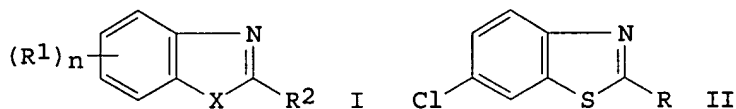
[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

L8 ANSWER 7 OF 10 CAPLUS COPYRIGHT 2007 ACS on STN  
 ACCESSION NUMBER: 1991:207259 CAPLUS <<LOGINID::20070117>>  
 DOCUMENT NUMBER: 114:207259  
 TITLE: Preparation of benzothiazoles and benzimidazoles as  
 blood platelet aggregation inhibitors  
 INVENTOR(S): Nishi, Takao; Uno, Tetsuyuki; Koga, Yasuo; Shu,  
 Yoshio; Igawa, Takehiro  
 PATENT ASSIGNEE(S): Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Japan  
 SOURCE: Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 71 pp.  
 CODEN: JKXXAF  
 DOCUMENT TYPE: Patent  
 LANGUAGE: Japanese  
 FAMILY ACC. NUM. COUNT: 1  
 PATENT INFORMATION:

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
JP 02306916	A	19901220	JP 1989-128245	19890522
JP 2869561	B2	19990310		
PRIORITY APPLN. INFO.:			JP 1989-128245	19890522
OTHER SOURCE(S):	MARPAT 114:207259			

GI



AB The title compds. [I;  $R^1$  = halo, cyano, cyanoalkoxy, (substituted) alkyl, acyl, etc.;  $R^2$  = alkyl-substituted pyrrolyl, thienyl, pyridylthioalkyl, halophenyl, etc.;  $X$  =  $NR_3$ ;  $R_3$  = H, alkyl, alkenyl, phenylalkyl;  $n$  = 0-2] were prepared Heating a mixture of 1 g dichloro compound II ( $R$  = Cl) and 4.2 g piperazine in  $\alpha$ -picoline at  $100^\circ$  gave 0.31 g II.HCl ( $R$  = piperazine), that gave 78.95% blood platelet aggregation inhibition at  $1 + 10^{-4}$  mol. Among 178 addnl. I prepared, 60 tested effective. Tablet, capsule, and injection formulations were given.

IT **133688-19-4P**  
 RL: BAC (Biological activity or effector, except adverse); BSU (Biological study, unclassified); SPN (Synthetic preparation); THU (Therapeutic use); BIOL (Biological study); PREP (Preparation); USES (Uses)  
 (preparation of, as blood platelet aggregation inhibitor)

RN 133688-19-4 CAPLUS

CN 1H-Benzimidazol-2-amine, N-(3-chlorophenyl)-N-methyl-5-(trifluoromethyl)-  
 (9CI) (CA INDEX NAME)

